FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

ANNÉE 1895 — 1896 N° 68.

PATHOGÉNIE

DE LA

NÉPHRITE AIGUË A FRIGORE

(ETUDE EXPÉRIMENTALE ET CRITIQUE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mars 1896

PAR

Paul-Vincent-Maurice CASTETS

Né à MÉES (Landes), le 7 Novembre 1869

Examinateurs de la Thèse..	MM. PITRES	professeur	*Président*
	ARNOZAN	professeur	*Juges*
	AUCHÉ	agrégé	*Juges*
	BINAUD	agrégé	*Juges*

Le Candidat répondra à toutes les questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU MIDI, P. CASSIGNOL
91, RUE PORTE-DIJEAUX, 91
—
1896

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

ANNÉE 1895 — 1896 N° 68.

PATHOGÉNIE

DE LA

NÉPHRITE AIGUË A FRIGORE

(ETUDE EXPÉRIMENTALE ET CRITIQUE)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mars 1896

PAR

Paul-Vincent-Maurice CASTETS

Né à MÉES (Landes), le 7 Novembre 1869

Examinateurs de la Thèse..	MM. PITRES	professeur	*Président*
	ARNOZAN	professeur	*Juges*
	AUCHÉ	agrégé	*Juges*
	BINAUD	agrégé	*Juges*

Le Candidat répondra à toutes les questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU MIDI, P. CASSIGNOL
91, RUE PORTE-DIJEAUX, 91
—
1896

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux

M. PITRES..... Doyen.

PROFESSEURS

M. MICÉ.....
AZAM..... } Professeurs honoraires

	Messieurs
Clinique interne	PICOT. PITRES.
Clinique externe	DEMONS. LANELONGUE.
Pathologie interne	DUPUY.
Pathologie et thérapeutique générales	VERGELY.
Thérapeutique	ARNOZAN.
Médecine opératoire	MASSE.
Clinique d'accouchements	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique	COYNE.
Anatomie	BOUCHARD.
Anatomie générale et Histologie	VIAULT.
Physiologie	JOLYET.
Hygiène	LAYET.
Médecine légale	MORACHE.
Physique	BERGONIE.
Chimie	BLAREZ.
Histoire naturelle	GUILLAUD.
Pharmacie	FIGUIER.
Matière médicale	de NABIAS
Médecine expérimentale	FERRE.
Clinique ophtalmologique	BADAL.
Clinique des maladies chirurgicales des enfants	PIÉCHAUD.
Clinique gynécologique	BOURSIER.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

SECTION DE MÉDECINE	
Pathologie interne et Médecine légale	MESNARD. CASSAET. AUCHE. SABRAZÈS. LE DANTEC.
SECTION DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS	
Pathologie externe	VILLAR. BINAUD. BRAQUEHAYE.
Accouchements	RIVIÈRE. CHAMBRELENT.
SECTION DES SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES	
Anatomie	PRINCETEAU. CANNIEU.
Physiologie	PACHON.
Histoire naturelle	BEILLE.
SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES	
Physique	SIGALAS.
Chimie et Toxicologie	DENIGES.
Pharmacie	BARTHE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique int. des enf.	MM. MOUSSOUS	Maladies mentales	MM. RÉGIS.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DUBREUILH	Pathologie externe	DENUCE
Cliniq. des maladies des voies urin.	POUSSON	Accouchements	RIVIÈRE
Mal. du larynx, des oreilles et du nez	MOURE	Chimie	DENIGÈS

Le Secrétaire de la Faculté : LEMAIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Faible hommage de la plus profonde
reconnaissance et de l'affection la plus vive.

A MA SŒUR, A MES FRÈRES

Très affectueusement.

A MES BELLES-SŒURS, A MON BEAU-FRÈRE

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MES EXCELLENTS AMIS :

LE DOCTEUR G. CARRIÈRE

CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

I. AUGER

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PITRES

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543506_0019

PATHOGÉNIE

DE LA

NÉPHRITE AIGUË A FRIGORE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CRITIQUE

INTRODUCTION

Il arrive assez souvent, dans la pratique journalière, que l'on se trouve en présence d'un malade offrant les symptômes de la néphrite aiguë. Lorsqu'après avoir porté ce diagnostic, on cherche à se rendre compte de la cause immédiate de la maladie, on ne rencontre parfois, dans les antécédents du sujet, que la notion d'un refroidissement brusque.

C'est l'histoire d'un homme qui a eu le corps trempé par une averse ou bien qui, tout mouillé de sueur, s'est exposé à un courant d'air. Tantôt il a couché à la belle étoile et s'est éveillé transi par le froid de la nuit ; tantôt, à la suite d'un accident, il est tombé dans l'eau. L'un s'est refroidi les pieds ; l'autre a ingéré de grandes quantités d'eau glacée. Un autre enfin a subi l'impression d'un vent froid dans la région même des reins.

L'action fâcheuse du refroidissement peut, on le voit, s'exercer de bien des manières.

Si, à l'heure actuelle, la plupart des auteurs admettent presque sans conteste l'existence d'une néphrite *a frigore,* ils ne l'expliquent pas tous de la même façon et la question pathogénique reste encore à résoudre.

Frappé de la dissemblance et du nombre des hypothèses émises à ce sujet, nous avons essayé de nous faire une opinion en nous basant à la fois sur les données que nous fournissaient la clinique et surtout l'expérimentation.

Nous ne nous faisions illusion ni sur nos forces ni sur la difficulté du problème que nous cherchions à éclaircir. C'est donc sous l'aimable direction de notre excellent camarade et ami, M. le docteur Carrière, que la plupart de nos recherches ont été faites. Avant d'aller plus loin, nous tenons à lui dire combien nous goûtons son amitié et combien nous lui sommes reconnaissant de son précieux concours.

Le travail que nous soumettons à nos juges n'a point d'autre prétention que d'avoir été consciencieusement fait. Il aura toujours eu pour nous le précieux avantage de nous permettre d'offrir à tous ceux qui nous firent du bien l'hommage public de notre reconnaissance.

Nous remercions chaleureusement, ici, MM. les professeurs Moussous, père et fils, Badal et Piéchaud. Nous adressons aussi l'expression de notre vive gratitude aux premiers maîtres qui nous apprirent à connaître la médecine et la chirurgie, MM. Lande et Dubourg.

Les magistrales cliniques de Saint-Raphaël et les causeries

si intéressantes du pied du lit nous avaient toujours fait goûter l'enseignement de M. le professeur Pitres. Cet excellent maître veut bien accepter aujourd'hui la présidence de notre thèse : c'est pour nous un très grand honneur. Nous ne savons comment l'en remercier.

Nous devons ajouter à la liste des personnes qui s'intéressèrent à nos recherches les noms de M. le professeur agrégé Denigès, de son préparateur, notre ami Dupouy, de M. Laulanié, directeur de l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse, et de son collègue M. le docteur Labat : ils nous ont fourni tous les renseignements qui nous étaient nécessaires avec un empressement et une bonne grâce que nous n'aurons garde d'oublier.

DIVISION DU SUJET

Après avoir passé en revue les différentes hypothèses qui ont été émises au sujet de la pathogénie de la néphrite aiguë *a frigore*, nous avons essayé, dans le Chapitre II, de retracer et de combattre la théorie nerveuse.

Dans le Chapitre III, nous avons examiné l'hypothèse qui veut que le froid agisse directement sur le rein.

Dans le Chapitre IV sont exposés les nombreux liens de parenté qui rattachent les accidents produits par le refroidissement à ceux des intoxications.

Il nous fallait savoir d'abord si la rétention sudorale ne devait pas être incriminée.

Le Chapitre VI est le point le plus important de notre thèse. Après avoir démontré que l'animal refroidi est bien un animal intoxiqué, nous y constatons l'influence du froid sur les hématies, sur les fermentations intestinales, sur le foie et le rein, sur les microbes.

Dans le Chapitre VII sont rapidement énumérées les causes prédisposant à la néphrite aiguë *a frigore*.

C'est en nous basant sur ces données que nous établissons nos conclusions.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Dès les premières années de la médecine, le refroidissement prit place à la tête des causes morbifiques. A ce propos nous rencontrons, dans Hippocrate, de sages enseignements : « *Tempestatum anni mutationes potissimum morbos pariunt ; et in ipsis anni tempestatibus magnæ mutationes aut frigoris, aut caloris, aliaque pro ratione eodem modo.* »

Les anciens auteurs savaient que souvent, à la suite d'un refroidissement, les urines devenaient albumineuses, mais, en l'absence de données anatomiques et physiologiques certaines, ils se faisaient une idée bien vague des maladies et à plus forte raison de leur mécanisme.

Il faut arriver jusqu'en 1695 pour trouver, nettement formulée dans les travaux de Sydenham, l'explication pathogénique qui devint le point de départ de la théorie humorale: « *Causa evidens externa..... inde petenda est, quod quis scilicet vel præmaturius vestes abjecerit, vel ab exercitio incalescens se frigori incautius exposuerit ; unde poris subito occlusis, retentisque iis halitibus, quibus aliàs per cutis spiracula patebat exitus hæc vel illa febris species in sanguine succenditur, prout*

vel generalis constitutio, quæ tum temporis obtinet, vel particulares humorum dyscrasiæ in hanc vel illam febris speciem potentius determinaverint. Et sane existimo plures modo jam designato, quam peste, gladio, atque fame simul omnibus perire; etenim si quis ægrum medicus de prima morbi occasione paulo minutius interrogaverit..... audiet quasi semper, vel eum vestem deposuisse cui pridem assueverat, vel corpus motu excalefactum subito frigori permisisse, atque ex alterutra harum προφάσει *in morbum.* »

Plus tard, nous ne rencontrons encore que des hypothèses; à chaque instant l'inflammation est incriminée, et Blackall, dans un de ses traités, nous enseigne que les hydropisies avec urine coagulable résultent « d'un état ou d'une disposition inflammatoire générale. »

Cette théorie — théorie inflammatoire — trouva dans Broussais un de ses plus ardents défenseurs, et cet auteur alla même jusqu'à dire que les « altérations pathologiques considérées en elles-mêmes sont des faits de pure curiosité et ne sont d'aucune utilité pour celui qui les étudie parce que l'inflammation est la cause de ces altérations. »

Mais, quand les travaux de Corvisart, de Laennec, de Cruveilher et d'Andral eurent montré l'importance des lésions anatomo-pathologiques, on classa les altérations par organes: les maladies furent groupées d'après ces altérations. La théorie inflammatoire avait dès lors vécu.

Nous ne citerons qu'en passant l'ancienne hypothèse de la *métastase* : elle n'a plus cours aujourd'hui et, si l'on emploie le mot de métastase, ce n'est plus pour exprimer un simple transfert de la maladie mais plutôt pour en indiquer l'extension à des points éloignés de son foyer d'origine.

Nous n'insisterons pas davantage sur ces théories démodées et nous exposerons assez rapidement — dans leur ordre

chronologique — les explications fournies, dans le cours de ce siècle, au sujet de la pathogénie de la néphrite *a frigore*. Nous les discuterons plus loin.

En 1827, Bright est le premier auteur dans lequel se trouve indiquée l'histoire de la néphrite albumineuse. Il admet l'influence du refroidissement sur la peau « dont le résultat définitif, dit-il, est de produire un état inflammatoire du rein lui-même. » Il ne cherche pas du reste à expliquer la façon dont cet agent cosmique peut déterminer la néphrite.

Anderson, en 1829, déclare que la cause la plus fréquente des maladies du rein est la suppression brusque de la transpiration, se rangeant ainsi parmi les partisans de la théorie émise par Sydenham.

Fourçault, en 1837, cherche à démontrer que la dyscrasie du sang, cause immédiate de la maladie *a frigore*, résulte de la rétention des principes destinés à être éliminés avec la sueur et, pour ce faire, il recouvre les animaux en expérience d'un produit imperméable.

En 1840, Rayer et ses élèves, Désir en particulier, étudiant l'albuminurie, en arrivent à conclure que le nombre des cas dans lesquels l'affection rénale doit être envisagée comme locale et primitive n'est pas très grand : le froid n'agirait en somme que sur un organe malade, mais dont la lésion serait demeurée latente jusqu'à l'explosion de la néphrite *a frigore*.

En 1857, Todd vient encore se ranger parmi les partisans de la théorie humorale, en affirmant que la sécrétion de la peau peut être interrompue par l'action du froid et que les produits organiques qui doivent s'éliminer par cette voie passent alors à travers le rein en l'irritant. Cette hypothèse du reste semble confirmée par les expériences de Valentin sur le vernissage (1858).

Mais, en 1860, Zeissl commence à mettre en doute la

théorie précédente et prétend « que la cessation temporaire de la sécrétion de la sueur est une suite nécessaire du refroidissement et non la cause des affections catarrhales ou rhumatismales qui ont l'habitude de succéder aux refroidissements. »

Goodfellow, un des premiers, a reconnu l'influence des actions réflexes vaso-motrices sur la production de l'albuminurie (1861) ; cette théorie avait été soutenue, en 1851, par Frerichs qui expliquait l'action du froid dans la production des néphrites par ce fait que le rein paraît être en quelque sorte « le réservoir où se précipite le plus volontiers le sang, dans les refroidissements. »

Avec Billroth, en 1868, nous revenons à la théorie humorale. Cet auteur ne croit pas impossible que, lorsque la peau en transpiration est frappée par un courant d'air froid, de nouvelles transformations chimiques se développent et que des produits d'élimination soient retenus « dont l'introduction dans le sang exerce, à la manière des virus, une action phlogogène tantôt sur un organe tantôt sur l'autre. »

Dans sa thèse d'agrégation, en 1869, le professeur Cornil considère le froid comme la cause la plus fréquente des néphrites albumineuses et surtout des formes graves et rapides. D'après lui, il est probable que le refroidissement agit d'une façon complexe :

1° Par irritation réflexe, en activant la circulation du rein;

2° Par irritation directe de la peau, en resserrant ses vaisseaux et en supprimant momentanément sa fonction.

Le professeur Jaccoud, en 1870, admet que l'excitation du système nerveux périphérique est un des facteurs pathogéniques les plus importants de la maladie qui nous occupe. Cette théorie fut reprise, au point de vue expérimental, par Claude Bernard qui démontra que certains nerfs ont une

action spéciale sur les muscles des vaisseaux, point de départ des travaux qui nous apprirent à connaître les nerfs vaso-moteurs.

En 1873, le professeur Peter, dans ses *Leçons de clinique médicale*, admet que « le refroidissement brusque, en supprimant soudain les fonctions de la peau, peut entraîner l'hypérémie parfois excessive et foudroyante d'un organe à fonctionnement analogue à celui de la peau, le rein » et que, dans ce cas, « les désordres de ce qu'on appelle l'albuminurie se manifestent. »

M. Lecorché, en 1875, essaie de remettre en vigueur les théories de Rayer : « Le moment est proche, dit-il, où l'on verra diminuer encore le nombre des néphrites *a frigore* et où l'on n'aura presque plus à décrire que des néphrites secondaires relevant d'une maladie antérieure ou d'une intoxication. »

« Le refroidissement, dit Rendu, semble jouer un rôle incontestable dans la pathogénie des néphrites sans qu'on soit bien fixé sur la fréquence de cette condition étiologique et surtout sur le mécanisme de son action. » (1878)

En 1877, Vulpian reprend la théorie nerveuse du refroidissement en se basant sur la physiologie des nerfs vaso-moteurs. L'irritation qui porte sur un point quelconque de la peau ou des muqueuses est transmise, d'après Vulpian, au centre d'action tonique, placé dans l'axe cérébro-spinal, et produit dans ce centre une modification fonctionnelle qui a pour effet une abolition passagère de l'état de demi-activité constituant la tonicité des vaisseaux. De là, cessation temporaire du tonus vasculaire dans les points qui ont été irrités, dilatation paralytique des vaisseaux, congestion locale.

Prenant ensuite comme exemple la méningite *a frigore* Vulpian pense que toutes les fibres nerveuses peuvent jouer

le rôle de fibres trophiques par rapport aux éléments anatomiques qu'elles innervent. L'irritation produite par le froid sur les extrémités périphériques des nerfs cutanés peut troubler la nutrition de certaines régions de la moelle d'où naissent les fibres sensitives destinées aux méninges. Il en résulte une perturbation plus ou moins marquée de la nutrition intime des éléments anatomiques de ces membranes ; cette perturbation constitue « l'irritus inflammatoire ». « Et cette théorie, dit Vulpian, est susceptible de s'appliquer à toutes les maladies *a frigore*. »

La théorie humorale du reste est encore battue en brèche par Laveran (1880) qui ne voit pas comment le sang altéré par le froid peut devenir un poison pour l'organisme. « C'est là, dit-il, une hypothèse sans fondement. »

En 1881, Labadie-Lagrave, dans son *Traité des Maladies des Reins*, mentionne spécialement le froid parmi les causes de la néphrite aiguë, mais « il faut reconnaître, nous dit-il, que le plus souvent le refroidissement n'est indiqué que parce que la véritable étiologie de l'affection rénale nous échappe.»

Dans sa thèse de doctorat, A. Valissant, en 1882, se range parmi les éclectiques et reproduit les conclusions du professeur Cornil.

Kemhadjian Mihran, la même année, est beaucoup plus catégorique et se met franchement du côté des partisans de la théorie réflexe. D'après lui, sous l'influence des agents irritants, l'excitation des vaso-moteurs se réfléchit, par l'intermédiaire de la moelle allongée, sur les vaso-moteurs du rein. Par suite de la paralysie passagère de ces derniers, les conditions mécaniques sont changées et la stase produite dans les capillaires du tissu rénal, qui sont dilatés, devient la cause de l'albuminurie.

Si l'excitation est très intense ou de longue durée, on observe une altération rénale consécutive.

L'année suivante, U. Germont, dans son *Etude expérimentale des néphrites*, semble vouloir donner une explication de la néphrite *a frigore* en faisant agir directement le froid sur le parenchyme rénal. La même année (1883), Capitan reproduit en partie les expériences de Kemhadjian et admet l'antagonisme entre l'action des vaso-moteurs cutanés et viscéraux, comme cause de la congestion rénale.

Dans son article Sueur du *Nouveau Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques*, I. Straus ne croit pas qu'il faille attribuer pour cause aux maladies *a frigore* « une dyscrasie du sang résultant de la rétention des principes destinés à être éliminés normalement par la sueur ou bien une transformation chimique spéciale. » C'était du reste l'opinion émise depuis longtemps déjà par Verstraeten (1873), dans une excellente étude sur *Le Froid considéré comme cause de maladie.*

Straus accepte donc cette théorie, et il ajoute que « le tégument externe est le point de départ de réflexes... etc... » adoptant par conséquent l'hypothèse des congestions nerveuses.

En 1886, Gaucher, dans sa thèse d'agrégation, restreint de beaucoup la place accordée jusqu'alors aux néphrites primitives *a frigore.* « On a beaucoup abusé, nous dit-il, de l'action du froid dans l'étiologie d'un grand nombre de maladies. » Sans nier complètement le rôle joué par la suspension momentanée ou la diminution des fonctions de la peau dans la pathogénie de la néphrite *a frigore*, il croit que le rôle principal appartient aux troubles vaso-moteurs réflexes. Il va même plus loin et semble faire prévoir que cette maladie pourrait bien entrer dans le cadre des néphrites bactériennes.

Cette dernière opinion devait être reprise l'année suivante par le professeur Bouchard : « Bien souvent, nous dit-il, la

maladie provoquée par le réflexe nerveux, même la maladie *a frigore,* est une maladie infectieuse. » Mais, plus loin, il ajoute : « Ce qu'il y a de spécial au vernissage c'est peut-être la rétention des substances toxiques que la peau doit éliminer. » Ceci nous laisse voir qu'il ne considère pas la néphrite *a frigore* comme une néphrite purement bactérienne.

En 1888, Semmola, reprenant les expériences du vernissage, constate qu'elles sont toujours suivies d'albuminurie et même d'altérations rénales. Il s'agirait, d'après lui, « d'une fluxion rénale par trouble de l'innervation vaso-motrice. »

C'est la conclusion à laquelle s'était arrêté Sokoloff (1875).

Vignerot croit qu'on a beaucoup exagéré l'importance du froid dans l'étiologie des maladies.

« Il ne joue peut-être qu'un rôle accessoire, nous dit-il, en venant mettre en évidence les lésions jusque là demeurées à l'état de latence. »

On ne comprend pas, d'après lui, qu'une action nerveuse aussi passagère soit susceptible de déterminer des lésions persistantes du rein, ni que la sueur puisse être assez toxique pour que sa rétention provoque de tels dégâts.

La même année, Hallopeau, dans son *Traité de pathologie générale*, résume les théories de ses prédécesseurs et les classe en trois grandes catégories :

1° Le sang reflue vers les parties internes. Phlegmasie.

2° L'excitation des nerfs cutanés, par action réflexe, entraîne des troubles profonds de l'innervation vasculaire ou trophique des parties intéressées.

3° Le froid peut agir en suspendant les fonctions sécrétoires de la peau et particulièrement des glandes sudoripares. D'où résultent des accidents d'intoxication, ou bien une action phlogogène, ou bien enfin une suractivité des autres émonc-

toires qui développe, dans ces organes, une lésion persistante.

« On ignore, nous dit-il ailleurs, dans quelle mesure et suivant quel mode la rétention des produits qui doivent être normalement éliminés avec la sueur nuit à l'organisme. Peut-être joue-t-elle un rôle dans la production de certaines albuminuries ? »

En résumé, mettant de côté les anciennes théories de l'inflammation et de la métastase, nous voyons que les auteurs qui se sont occupés de la pathogénie de la néphrite *a frigore* aiguë peuvent être groupés en cinq grandes classes :

1° Les uns admettent une action réflexe ;

2° Les autres pensent que le spasme des vaisseaux périphériques, débarrassé de toute action réflexe, est susceptible de déterminer une congestion viscérale (théorie du refoulement).

3° D'autres croient à une auto-intoxication par le fait de la rétention des produits destinés à être normalement éliminés par les glandes sudoripares.

4° Il s'agit peut-être d'une néphrite bactérienne ?

5° Il n'y a pas de néphrite *a frigore* primitive. Le rein a été antérieurement lésé sous l'influence d'une cause méconnue ; le froid vient mettre en évidence la meïopragie fonctionnelle de cet organe.

Un sixième groupe, bien petit, se demande si le froid ne pourrait pas agir directement sans aucun intermédiaire ?

CHAPITRE II

Théorie nerveuse

Le froid agit-il seul sur le rein, par action réflexe, en produisant la dilatation des vaisseaux de cet organe consécutivement à la constriction des vaisseaux de la peau ?

Après les objections faites par Zeissl à la théorie humorale, Goodfellow est un des premiers auteurs qui aient attribué « l'albuminurie due à la phlogose rénale » aux actions réflexes vaso-motrices.

Depuis longtemps déjà, Moricheau-Beaupré avait constaté que le froid faisait « refluer le sang vers les cavités de la tête, de la poitrine et de l'abdomen. La rougeur contre nature des viscères et les épanchements observés sur les cadavres, dit-il, viennent à l'appui de cette opinion. »

Le professeur Cornil devait mettre en vigueur la théorie nerveuse, à peine ébauchée jusqu'alors, et bien placer en évidence le mécanisme de la fluxion réflexe. Quand la peau se refroidit brusquement, l'antagonisme qui existe entre les vaso-moteurs cutanés et viscéraux a pour effet une sorte de

fluxion compensatrice qui porte, d'une façon toute particulière, son action sur le rein.

C'est la même opinion que soutient le professeur Jaccoud.

La célèbre expérience de Claude Bernard avait prouvé que certains nerfs avaient une action spéciale sur les muscles des vaisseaux : la physiologie expérimentale et la clinique se mirent en devoir de nous expliquer les phénomènes morbides qui se passent dans les organes plus ou moins éloignés de ceux qui sont directement irrités. Tous ces troubles, qualifiés par les Anciens de sympathiques, paraissent être produits grâce à la propriété spéciale dont jouissent les centres nerveux, propriété qu'on désigne de nos jours sous le nom de *pouvoir réflexe*.

Verstraeten, abstraction faite de l'action lente et prolongée du froid, affirme qu'il est plus rationnel d'admettre que le refroidissement agit par l'intermédiaire des nerfs plutôt que par la suppression de la sueur ou de toute autre sécrétion.

Mais c'est Vulpian qui, en 1877, se fit le défenseur le plus acharné de la théorie nerveuse. Nous ne reprendrons pas ses conclusions : on les trouvera exposées au Chapitre premier.

Dans la thèse de Kemhadjian, inspirée par le professeur Bouchard, sont relatées les premières expériences tendant à prouver que toute excitation de la peau est susceptible de provoquer l'albuminurie. Si l'irritation cutanée « est poussée à une limite extrême, sous le rapport de son intensité ou de sa durée, il se produit, comme dans certains cas de refroidissement général intense, une altération consécutive des reins. »

Gaucher reprend les mêmes expériences et constate que le vernissage en particulier provoque chez l'animal une néphrite des plus nettes. Il s'agit encore ici « d'une fluxion

rénale d'origine vaso-motrice », nous dit-il, mais il fait des réserves sur l'influence possible de l'absorption d'une certaine quantité de matière toxique et sur la suppression de la sueur.

Les conclusions de Semmola sont les mêmes. Hallopeau admet que l'excitation des nerfs périphériques entraîne, par action réflexe, des troubles profonds de l'innervation vasculaire ou trophique des parties intéressées.

La théorie nerveuse a compté et compte encore de nombreux partisans. Nous résumerons ainsi les différentes idées qu'ils ont émises : l'excitation des terminaisons périphériques du système nerveux retentit sur les filets centraux du même système pour en déterminer la paralysie. Elle produit de la sorte « une dilatation des capillaires favorable à la transsudation albumineuse, aussi bien du tissu cellulaire que des glandes uropoïetiques » (Landouzy). De plus, elle est capable d'altérer dans sa structure le parenchyme rénal.

Nous allons voir quelle est d'après nous la part de vérité qui revient à cette manière d'interpréter l'action du froid.

Ses défenseurs admettent en somme que la congestion du rein suffit à l'explication de la néphrite *a frigore*.

Or, il est une maladie dans laquelle l'hypérémie rénale est de toute évidence : nous voulons parler de la congestion des cardiopathies.

Par suite de la stase veineuse qui se produit dans le système cave inférieur, on trouve, au niveau des reins, une dilatation générale des vaisseaux portant plus particulièrement sur la voûte vasculaire et la région capsulaire.

Les glomérules sont en ectasie, refoulés contre la capsule distendue par un exsudat hémorrhagique. Les tubes contour-

nés, les anses de Henle, les tubes droits sont, par places, remplis de globules rouges, mais l'on ne trouve, dans les cas récents, que des altérations à peu près insignifiantes des cellules des tubuli contorti et de la branche ascendante des anses de Henle.

Ce n'est qu'après les stases veineuses prolongées qu'on peut voir ces éléments sécrétoires réduits à leur partie basale, mal limités, chargés de granulations pigmentaires ou graisseuses. Le noyau reste toujours coloré; il n'y a jamais nécrose.

Comment admettre dès lors qu'une congestion transitoire du rein, celle qui est produite par une action nerveuse vasomotrice, soit susceptible de déterminer des lésions beaucoup plus profondes et différant du tout au tout des lésions purement congestives que nous venons de décrire? Car, en effet, ce qui domine dans l'étude microscopique des néphrites *a frigore*, c'est l'altération cellulaire profonde : tuméfaction trouble, état granuleux, état vacuolaire.

Avant d'aller plus loin, nous tenons à faire remarquer que nous ne nions pas l'existence de l'albuminurie dans la congestion rénale réflexe. On a prétendu, nous le savons, que le passage prolongé de l'albumine à travers le rein suffisait à produire, dans cet organe, des lésions épithéliales. Mais, d'un autre côté, les observations de Vogel, de Furbringer, de Senator et de Kleugden tendent à prouver qu'il existe une albuminurie dite physiologique. Lassar a signalé un cas d'anasarque généralisée, dans lequel l'autopsie ne révéla aucune lésion des reins, bien que, pendant la vie, on eût constaté, dans l'urine, la présence d'une grande quantité d'albumine et de cylindres. Un grand nombre d'observations analogues ont été publiées en Allemagne.

D'ailleurs, sans insister plus longtemps sur ces faits, qui

n'entrent pas dans le plan de notre travail, nous objecterons que la néphrite aiguë *a frigore* est une maladie dans la pathogénie de laquelle l'albuminurie serait passagère.

En somme, le premier argument à opposer à la théorie nerveuse, celui que nous venons d'exposer, c'est que la simple congestion et l'excitation cutanée *a frigore* ne produisent pas, dans le rein, les mêmes lésions, et que, d'autre part, une albuminurie de peu de durée ne suffit pas à donner une néphrite. Voici le second :

Si la congestion du rein est le seul facteur étiologique de la néphrite aiguë *a frigore*, on doit pouvoir expérimentalement, par la ligature de la veine rénale, déterminer des altérations anatomo-pathologiques et des symptômes cliniques analogues à ceux que nous voyons chez les animaux soumis au refroidissement.

Après avoir pratiqué cette ligature, Cornil a constaté dans la capsule des glomérules et dans les tubuli contorti une congestion générale des capillaires et un exsudat de globules rouges. Il ne signale pas d'altérations de l'épithélium. La même expérience a été faite par Buschwald et Litten, mais ils n'ont sacrifié l'animal qu'au bout de quelques jours : ils ont trouvé, autour des vaisseaux restés perméables, des bandes étroites de tissu sclérosé.

L'oblitération incomplète de la veine rénale a été pratiquée par Robinson, Weisgerber et Perls, Vorhoeve, François (de Montpellier), Germont et Senator.

Weisgerber et Perls ont observé, à la suite de leurs expériences, de l'albuminurie et de l'hématurie coïncidant avec la tuméfaction des cellules épithéliales.

Germont trouve une congestion intense et généralisée des capillaires et des veines; la tuméfaction des cellules épithéliales de la capsule glomérulaire; l'existence de cylindres

hyalins granuleux ou granulo-graisseux dans les canalicules urinifères. Ceux-ci renferment, par places, des amas de globules sanguins déformés, leurs cellules sont uniformément pâles, quelques-unes en voie de dégénérescence graisseuse. Il n'y a pas de prolifération du tissu conjonctif interstitiel, sauf dans les cas où la vie de l'animal a été prolongée pendant un mois. « En somme, nous dit Germont, ces lésions ressemblent, trait pour trait, à celles que l'on constate dans le rein cardiaque. »

Nous voyons donc que la ligature de la veine rénale, qui produit par excellence une congestion du rein, ne détermine pas, dans cet organe, des lésions analogues à celles que l'on rencontre dans la néphrite *a frigore*.

Du reste, on ne peut guère rapprocher les conséquences de cette opération des suites du refroidissement : la ligature pratiquée par les auteurs que nous venons de citer a été laissée en place pendant un laps de temps assez long et son action ne saurait être comparée à celle du froid qui ne peut amener, dans le rein, qu'une vaso-dilatation forcément passagère. (Il nous a été permis, à plusieurs reprises, de contrôler ce dernier fait.)

D'autre part, l'oblitération partielle ou complète de la veine rénale détermine bien des phénomènes cliniques importants tels que l'albuminurie et l'hématurie, mais nous ne trouvons pas, dans les observations que nous venons de parcourir, les symptômes généraux que nous constatons chez tous les animaux refroidis.

Les partisans de la théorie nerveuse ont tiré un argument des excitations cutanées : elles sont accompagnées d'une vaso-constriction des capillaires de la peau et d'une vaso-dilatation très notable des vaisseaux par lesquels sont irrigués les viscères, le rein en particulier : cette congestion, disent-ils, est bien suffisante pour expliquer la néphrite *a frigore*.

Wolkenstein, un des premiers, a produit l'irritation cutanée au moyen de substances telles que la teinture d'iode, l'huile de croton, le tartre stibié, l'onguent napolitain.

Feinberg, dont les plus anciennes expériences remontent à 1873, a publié, en 1878, les résultats de ses recherches. Les voici résumés :

1° L'irritation localisée à une faible partie de la peau détermine momentanément un abaissement de la température du seul territoire intéressé; partout ailleurs la température s'élève. On observe, en même temps, l'accélération du pouls et de la respiration ;

2° L'irritation plus étendue et d'intensité moyenne produit un abaissement général de la température, soit interne soit périphérique, avec accélération cardiaque et respiratoire;

3° L'irritation violente répartie à toute la surface de la peau détermine une brusque dépression thermique — rectale et cutanée — avec anéantissement de la force musculaire, de la sensibilité et du pouvoir réflexe. Il y a diminution de la fréquence respiratoire, suppression de toutes les excrétions et, finalement, des convulsions cloniques et toniques. L'urine renferme de l'albumine. L'animal tombe dans le collapsus et ne tarde pas à mourir quand sa température atteint 20 ou 22° centigrades.

C'est au moyen d'une ou de plusieurs piles que Feinberg produisait l'irritation de la peau : il a observé d'une manière constante la congestion du rein et l'altération de ses épithéliums.

Kemhadjian, en 1882, relate, dans sa thèse, les expériences du professeur Bouchard sur la faradisation cutanée. Dans ces expériences, Bouchard a constaté, à la suite de plusieurs séances d'électrisation, la présence dans l'urine d'une quantité variable de globules sanguins et d'un peu d'albumine

rétractile. Les animaux étaient agités de secousses involontaires et respiraient mal. Ces résultats variaient du reste avec l'intensité du courant électrique et la durée de l'excitation.

Le même expérimentateur a frotté, avec un linge imbibé de chloroforme, la peau d'un lapin et provoqué l'apparition dans l'urine d'albumine non rétractile.

Kemhadjian observe que l'électrisation, lorsqu'elle est énergique ou soutenue, produit une altération du rein. Il apporte enfin une statistique personnelle d'après laquelle presque tous les galeux soumis à la frotte présentaient, après ce traitement, de l'albumine dans leurs urines.

Unna, de Hambourg, avait fait les mêmes constatations.

Nous savons quelle est pour Kemhadjian la genèse de cette albuminurie « dont Claude Bernard a donné, le premier, la démonstration expérimentale en déterminant le passage de l'albumine dans l'urine par la piqûre de la moelle allongée, en un certain point du quatrième ventricule. »

Nous ne voulons pas discuter point par point ces divers faits, nous réservant d'exposer ultérieurement quel est pour nous le rôle de l'excitation cutanée dans la pathogénie que nous étudions. Nous dirons cependant que, dans les expériences de Wolkenstein et des auteurs qui les ont reprises, les substances employées sont susceptibles d'agir sur le rein d'une tout autre manière que par simple irritation nerveuse. Nous savons que la même objection ne peut pas être formulée lorsque la néphrite est la conséquence d'une séance d'électrisation : les phénomènes généraux que provoque la pile de Feinberg rappellent bien ceux que nous avons obtenus dans le refroidissement.

Mais, après avoir fait remarquer combien il est regrettable

que les altérations observées par ce dernier auteur n'aient pas été décrites avec plus de soin, nous répondrons que dans ce cas, comme dans tous les cas précédents, l'action vaso-motrice ne joue qu'un rôle secondaire et que certains facteurs dont nous espérons démontrer plus loin l'existence doivent être surtout incriminés.

C'est également dans un des chapitres suivants que, nous avons l'intention d'étudier le vernissage; on sait que d'après Bouchard et ses élèves, il agirait par action réflexe.

Des expérimentateurs ont produit la congestion du rein par la section du splanchnique.

Von Wittich a observé, après avoir coupé les vaso-moteurs du rein, l'albuminurie et la dégénérescence de la glande.

Muller, Claude Bernard et A. Moreau, dans le même but, ont fait cette opération et ont constaté l'albuminurie suivie de mort rapide.

Vulpian sectionne le splanchnique chez le chien et trouve le rein congestionné.

Dans la plupart des expériences que nous venons de citer, on n'a pas simplement fait apparaître l'albumine dans les urines, mais on a déterminé une altération de l'organe, et Cl. Bernard croit que cette opération pervertit non seulement la circulation rénale mais encore la nutrition de cet organe « au point que, dans un court espace de temps, il s'altère et se décompose. »

Cette objection est des plus justes et nous l'adopterons. Nous savons en effet que les nerfs qui se rendent au rein sont des nerfs vaso-moteurs, mais aussi des nerfs trophiques. Or, toutes les fois qu'on sépare un organe des centres qui président à sa nutrition, les cellules qui le constituent ne

tardent pas à s'altérer dans leur structure. Les éléments nobles sont les premiers atteints.

Il n'est donc pas étonnant que les expérimentateurs cités plus haut aient pu constater des lésions histologiques, souvent très profondes, qui se sont traduites, pendant la vie, par des troubles fonctionnels de l'émonctoire rénal.

Malgré tout, nous ne saurions rejeter complètement le rôle du système nerveux dans la pathogénie de la néphrite aiguë *a frigore*. Nous croyons que son action est purement accessoire et nous verrons de quelle manière nous pensons devoir l'interpréter.

CHAPITRE III

Action directe du froid

Le froid agit-il directement sur le rein ?

Le froid ne peut-il pas exercer lui-même, sans aucun intermédiaire, son action sur le rein ?

U. Germont a réalisé expérimentalement la congélation de cet organe et a vu quelles étaient les lésions macroscopiques et microscopiques qui se produisaient.

Son procédé est fort simple : chez le lapin, il suffit de faire une incision de 4 à 5 centimètres de long sur le côté de la paroi abdominale, immédiatement au-dessous des muscles lombaires. On évite l'intestin et le péritoine et, quand le rein est mobilisé, on presse légèrement sur la paroi abdominale. L'organe fait hernie par l'ouverture que l'on a pratiquée.

On applique alors, sur un point de sa surface, une petite capsule en métal renfermant un mélange réfrigérant (glace pilée et sel) ou bien, si l'on veut refroidir une région plus étendue, on projette sur le rein le jet d'un appareil de Richardson.

En trois minutes, le refroidissement est suffisant : le rein a la dureté de la glace.

La congestion est le premier fait qu'observe l'expérimentateur. On replace le rein dans sa loge.

Si l'animal est sacrifié vingt-quatre heures plus tard, on constate qu'il offre, dans la région congelée et sur une profondeur de 2 millimètres, l'anémie la plus intense.

Au bout de plusieurs semaines, la même tache existe, mais elle est moins nette ; à son niveau, la capsule est épaissie.

L'examen des pièces provenant de ces expériences révèle, après un jour, la nécrose de coagulation des épithéliums des tubuli contorti et des glomérules. C'est la seule altération appréciable.

Dans les cas où la vie de l'animal a été prolongée, les lésions sont beaucoup plus complexes ; dans la couche superficielle, on trouvé une infiltration embryonnaire très nette et, en quelques points seulement, de rares débris de tubes et de glomérules. Au-dessous, les tubes revêtent un aspect spécial que Germont considère comme un signe de calcification.

Enfin, dans la troisième zone, le tissu du rein offre quelques altérations inflammatoires.

Dans la région des tubes droits qui correspondent au territoire glomérulaire congelé, l'auteur a trouvé parfois un épaississement du tissu conjonctif avec atrophie et régression nucléaire des cellules épithéliales de ces tubes.

Ces faits sont très intéressants, mais nous ne pensons pas que les effets d'une congélation directe puissent être comparés à ceux d'un simple refroidissement : dans ce dernier cas, le froid agit à distance et la différence de température n'est que de quelques degrés. D'ailleurs, en guise de conclusion, Germont insiste bien sur ce fait que la congélation du rein « n'est pas le pendant de la néphrite *a frigore*. » Il a donc eu

tort à notre gré d'intituler sa thèse *Contribution à l'Etude expérimentale des néphrites*, puisqu'il admet lui-même qu'il n'y a pas identité ni même ressemblance entre les phénomènes observés dans ses expériences de congélation et ceux de la néphrite *a frigore*.

Nous ne croyons pas, nous le répétons, qu'on puisse invoquer l'action directe du refroidissement sur le rein. Cet organe profondément situé, entouré d'un tissu cellulo-adipeux abondant, protégé par de puissantes masses musculaires, ne semble pas susceptible de subir le contre-coup de variations atmosphériques n'influençant pas d'autres organes moins protégés que lui. Or, nous savons quelle est l'influence de l'épaisseur des parties sur leur résistance au froid. Si l'on applique un thermomètre sur la face interne d'une joue et de la glace sur sa face externe, on peut, au bout d'une heure, constater un abaissement de 8° si le sujet est maigre, tandis qu'il n'est guère que de 3° si le sujet est gras.

Nous ne dirons qu'un mot d'une vieille hypothèse qui, dans la production des maladies *a frigore*, voulait faire jouer un rôle au *sang refroidi*.

Edwards l'aîné, cherchant à démontrer que la température générale tombait, sous l'influence d'un refroidissement local, a fait l'expérience suivante : il a plongé sa main dans de l'eau à 0°. La main, du côté opposé, ne tarda pas à perdre environ 6° centigrades. D'où la conclusion bien naturelle à son avis que, sous une telle influence, la température du corps tout entier baissait d'une manière très notable.

Brown-Séquard et Tholozan constataient à leur tour que, si la température du membre non immergé perdait de 1 à 12° centigrades, celle de la bouche s'élevait assez souvent ou s'abaissait d'une manière à peine sensible. Tandis qu'Edwards pensait que la maladie *a frigore* provenait de ce que le sang

était moins chaud, Brown-Séquard et Tholozan se rattachaient à la théorie nerveuse.

L'opinion d'Ewards, du reste, ne tient pas devant les faits et l'on sait aujourd'hui que, chez l'animal soumis à un refroidissement de ce genre, tout concourt à augmenter la production de calorique et à en éviter les pertes. Sous l'influence de l'abaissement de la température, on constate que les combustions sont plus actives; la température centrale reste constante ou même s'élève.

En somme, nous ne saurions donc nous rattacher à l'hypothèse de l'action directe du froid sur le rein; elle a toujours trouvé peu de partisans et ceux qui l'ont défendue se sont basés sur des expériences antiphysiologiques ou tout au moins mal interprétées. Cependant nous ne voudrions pas être trop absolu, car nous savons que les élément cellulaires ont besoin, pour vivre et pour fonctionner normalement, d'une température élective qu'on peut appeler leur température optima : elle oscille aux environs de 37° pour l'homme et pour les animaux. Or, dans nos expériences, nous avons pu constater que la température centrale des lapins baissait de 19, 20 et 23°. Il est probable qu'une semblable modification du milieu dans lequel vivent les éléments histologiques ne doit pas les trouver indifférents.

Dès lors, nous sommes amené à penser que le froid peut, jusqu'à un certain point, avoir une action directe, restreinte il est vrai, mais qui pourrait mettre les cellules en état de meïopragie fonctionnelle. Elle favoriserait par conséquent l'auto-intoxication.

Ajoutons néanmoins que les modifications thermiques, chez l'homme, ne sont probablement pas aussi intenses ou que tout au moins elles n'ont pas été immédiatement constatées, ce qui nous empêche d'être affirmatif à ce sujet.

CHAPITRE IV

Le froid n'agit peut-être que par intoxication ?

Cette hypothèse, entrevue par les partisans de l'ancienne théorie humorale et plus tard par Gaucher, Bouchard et ses élèves, nous semble encore aujourd'hui renfermer une grande part de vérité.

Nous allons voir, en effet, qu'en nous basant sur les données de la clinique, de l'anatomie pathologique et de l'expérimentation, nous sommes amené à penser qu'il existe plus d'un lien de parenté entre l'action du froid et celle des poisons.

Lorsque nous prenons un animal sain, lapin ou cobaye, et que nous le plongeons dans de l'eau à une basse température, voici ce que nous observons :

Tout d'abord, il est saisi par le froid; au bout d'un très court laps de temps, il commence à se débattre, essaie de sortir du vase dans lequel il est maintenu. Le pouls se ralentit, la respiration s'accélère.

Quelques minutes après, les mouvements deviennent moins violents, moins énergiques, et les membres inférieurs presque immobiles. Les pupilles sont dilatées.

Après l'immersion, l'animal, couché sur le flanc, est dans la plus parfaite immobilité. Les pattes antérieures sont écartées; les postérieures, inertes, sont complètement paralysées. De temps en temps cependant, celles-ci présentent des mouvements spasmodiques. Quand il veut se mouvoir, le lapin ne parvient qu'à se traîner : les membres antérieurs seuls, en abduction, presque perpendiculaires à l'axe du corps, sont agités de mouvements analogues à ceux de la natation.

La respiration devient de plus en plus en plus rapide, saccadée. Le pouls est toujours faible et ralenti. La sensibilité des membres postérieurs est totalement abolie.

Plus tard encore l'animal laisse sa tête retomber sur la table. Il est somnolent; ses paupières se ferment à demi : à peine ébauche-t il quelques mouvements avec ses pattes antérieures. On voit apparaître une prostration croissante, entrecoupée à de courts intervalles par des convulsions généralisées cloniques et surtout tétaniques (opistothonos).

La respiration devient pénible puis, après un spasme convulsif et expiratoire, elle s'arrête pour reprendre ensuite, faible, superficielle, espacée par de longues pauses, jusqu'au moment où survient l'arrêt final.

Quelques-uns des symptômes que nous venons de signaler chez l'animal se retrouvent chez l'homme. Nous croyons intéressant de les relater ici.

Les médecins qui ont suivi la campagne de Russie nous ont décrit d'une manière très saisissante les effets généraux du froid.

Larrey, en particulier, insiste sur une sorte d'idiotisme, la difficulté du langage, la faiblesse de la vue et même l'amaurose. « L'énergie musculaire s'affaiblissait sensiblement, le pouls se ralentissait et les individus chancelaient sur leurs

jambes comme des hommes ivres. La faiblesse augmentait progressivement jusqu'à la chute du sujet, signe certain de l'extinction totale de la vie. »

Dans d'autres cas, le même auteur nous montre « les soldats, séparés de leur colonne, abandonnés à eux-mêmes, ne pouvant plus se relever et envahis par un assoupissement léthargique qui durait jusqu'au moment où ils avaient terminé leur pénible existence. »

Ce besoin de sommeil fait encore le fond du récit de Solander; cet auteur, revenant de la Terre de Feu avec ses compagnons, fut assailli tout à coup par un froid très vif. Il les prévint « qu'ils ne tarderaient pas à éprouver un besoin irrésistible de sommeil et que, s'ils cédaient à ce besoin, leur mort était certaine. » Malgré tout, ce fut Solander lui-même qui, le premier, faillit être la victime du danger qu'il signalait; ses compagnons eurent toutes les peines du monde à l'entraîner.

Desgenettes, Shrimpton, Martin ont fait les mêmes constatations et nous signalent de plus « tous les symptômes de l'épilepsie ou de la catalepsie. » (Desgenettes.)

Il n'est pas une des manifestations que nous venons d'énumérer qui ne se retrouve dans les intoxications.

C'est ainsi que la morphine et l'acide phénique déterminent des paralysies; la caféine et la guanidine, des convulsions; la cantharidine, des spasmes tétaniques.

La nicotine, injectée sous la peau d'un animal, détermine l'apparition d'un ensemble symptomatique qui rappelle plus encore celui que nous avons observé chez les lapins refroidis; la respiration devient brève et saccadée, les membres sont en abduction, écartés, perpendiculaires à l'axe du corps.

L'acide carbonique, le tartre stibié produisent eux aussi des troubles profonds de la respiration.

L'intoxication par l'acide cyanhydrique s'accompagne de phénomènes respiratoires qui ressemblent trait pour trait à ceux que nous avons décrits plus haut : la respiration devient pénible, puis, après un grand spasme convulsif, elle s'arrête pour reprendre ensuite mais avec un caractère de faiblesse et de superficialité tout à fait remarquable. Les inspirations sont espacées par de longues pauses qui vont en augmentant jusqu'à ce que la mort survienne.

La cocaïne, l'acide prussique, la colchicine et l'atropine produisent l'anesthésie. Le chloroforme, le chloral et un grand nombre d'autres poisons entraînent une somnolence profonde. L'atropine dilate la pupille.

Mais ce sont surtout les poisons organiques qui déterminent chez l'animal des accidents à peu près identiques à ceux que nous constatons après le refroidissement. C'est à Bouchard et à ses élèves que nous devons la connaissance de la toxicité des extraits de tissus normaux.

Après l'injection sous-cutanée d'une certaine quantité d'extrait de rein ou de cerveau, Bouchard a signalé la somnolence. Les extraits de foie ou de tissu musculaire produisent des accidents beaucoup plus voisins de ceux qui nous intéressent : l'animal semble anéanti, ne se meut qu'avec peine. La respiration s'accélère, devient irrégulière, superficielle. La mort survient après quelques convulsions.

Nous n'ignorons pas, d'autre part, que le même auteur a isolé, dans l'urine, un certain nombre de substances : les unes narcotiques, les autres convulsivantes, d'autres myotiques.

La plupart des sécrétions du tube digestif produisent la paralysie des membres postérieurs, l'hémoglobinurie et la mort.

D'une façon générale par conséquent, chez l'animal, les

symptômes cliniques observés à la suite du refroidissement peuvent être identifiés à ceux que nous constatons à la suite des intoxications.

Chez l'homme, il n'existe non plus aucune différence entre la néphrite *a frigore* et celle qui accompagne les empoisonnements médicamenteux. Dans les deux cas, nous retrouvons l'oligurie, l'hématurie, les œdèmes, les accidents urémiques sous toutes leurs formes. Du reste, au point de vue anatomopathologique, il nous est possible d'établir la même comparaison.

Dans l'un et l'autre cas, les lésions macroscopiques et microscopiques sont les mêmes et, qu'il s'agisse de la néphrite aiguë *a frigore* ou de la néphrite cantharidienne, c'est au niveau des glomérules et des épithéliums des tubuli contorti que se trouvent les altérations. Que ce soit le froid qui ait agi ou que ce soit un poison (cantharidine, poison diphtéritique), la nécrose de ces épithéliums répond au même type.

Nous savons d'autre part que les empoisonnements et en particulier ceux qui sont produits par certaines substances végétales telles que la ricine, l'abrine, la phalline, etc., etc., provoquent une déglobulisation très marquée. Nous verrons, dans un prochain chapitre, que nos recherches nous ont permis de constater que le nombre des globules diminuait d'une façon constante chez les animaux soumis au froid.

Enfin, comme nous aurons l'occasion de le dire, les lapins refroidis renferment dans leurs tissus une quantité de substance toxique beaucoup plus considérable que les lapins normaux.

En résumé, au triple point de vue expérimental, anatomopathologique et clinique, il nous semble que le refroidissement agit à la manière d'une intoxication.

Reste à déterminer la source de cet empoisonnement.

Les substances toxiques, dangereuses pour l'organisme, sont d'origine exogène ou endogène: seules ces dernières nous occuperont. Elles peuvent provenir soit de la vie cellulaire (sécrétions ou désassimilation); soit des fermentations qui se font dans l'intestin, « ce laboratoire des poisons. »

Nous allons passer en revue ces différentes hypothèses et chercher quelle est celle que nous croyons devoir choisir.

CHAPITRE V

La suppression de la sueur peut-elle déterminer la néphrite a frigore ?

Depuis bien longtemps déjà, on a attribué les maladies produites par le froid à la suppression de la fonction sudorale. La sueur débarrasserait l'organisme d'un grand nombre de principes nuisibles : elle serait un émonctoire salutaire et indispensable. Jadis d'après Verstraeten, « on attachait autant d'importance à la sueur profuse des pieds qu'à la menstruation. » De nos jours encore, dans le public, les « sueurs rentrées » sont considérées comme la cause la plus fréquente des maladies.

Dans le Chapitre I, nous avons vu que Sydenham explique l'action du froid sur l'organisme par la rétention des produits que la peau doit normalement éliminer.

Anderson, en 1829, reprend cette théorie et déclare que la suppression brusque de la transpiration constitue le principal agent pathogénique des maladies du rein. C'est la même idée que poursuit Fourcault et, pour la soutenir, il se base sur l'expérience du vernissage. Malgré de nombreuses objections déjà faites à cette théorie, Billroth et Peter accordent

une très grosse part à la rétention sudorale, dans l'étiologie de la néphrite *a frigore*.

Cornil est beaucoup plus éclectique et restreint le rôle de ce facteur.

Certains auteurs pensent que l'irritation du filtre rénal est due au passage dans le sang de quelques principes volatils non encore chimiquement reconnus et qui s'élimineraient normalement par la respiration cutanée : c'est la théorie du *perspirabile retentum*, par laquelle on a voulu expliquer non seulement les effets du vernissage, mais encore ceux du refroidissement en général et de ses conséquences pathologiques. Pour les uns, il s'agirait d'un acide volatil ; pour les autres, Edenhuizen en particulier, d'une base également volatile, l'ammoniaque.

Bien des observateurs essaient encore de prouver l'action néfaste de la suppression de la sueur en se basant sur l'expérience du vernissage. Parmi ceux-ci, nous devons mentionner Balbiani, Valentin, Semmola, Sokoloff, Bouchard et Valissant. Tous ont constaté, à la suite de cette expérience, de l'albuminurie et des lésions rénales; mais, tandis que les uns expliquent ces faits par la rétention sudorale, les autres croient qu'ils sont dus à l'excitation cutanée.

La fonction rénale offre avec la fonction cutanée des rapports très intimes. Les glandes sudoripares, comme les reins, sont chargées de séparer du sang les produits de décomposition qui ne peuvent plus servir à la nutrition organique. Parmi ces produits de sécrétion, il en est beaucoup d'identiques, tels que l'urée, le chlorure de sodium, les sulfates, les phosphates et plusieurs corps, mal définis encore, que l'on désigne sous le nom de matières extractives.

Les conditions atmosphériques font varier en sens inverse

le fonctionnement de ces deux appareils de telle sorte qu'il semble y avoir entre eux une véritable suppléance. C'est ainsi que les peuples du Nord, dont la sécrétion urinaire est très abondante, transpirent fort peu. Si l'on transporte un habitant de ces pays dans les régions équatoriales, la quantité d'urine émise diminue à mesure que la sudation devient plus intense.

Même sympathie à l'état pathologique : dans plusieurs maladies des reins, la peau supplée à l'insuffisance fonctionnelle de ces organes tandis que dans le diabète, dont la polyurie est un des symptômes, la transpiration est presque supprimée.

Les deux sécrétions dont nous venons de nous occuper sont donc très voisines.

Nous ferons remarquer en outre que la sueur ne renferme qu'une très petite quantité de principes solides et que, suivant l'opinion des physiologistes, la masse totale de l'appareil sudoripare équivaut à la moitié d'un rein. Or, nous savons qu'il est possible d'extirper, chez un chien, un rein tout entier sans porter préjudice à l'animal (Zambeccarius). La même constatation a pu être faite chez l'homme : la néphrectomie est aujourd'hui entrée dans la pratique chirurgicale et l'on a démontré qu'à la suite de cette opération, l'équilibre physiologique pouvait persister.

Comment supposer dès lors que, si l'ablation totale d'un rein ne détermine pas d'accidents immédiats ni éloignés, la suppression passagère d'une fonction de moitié moins importante soit capable de produire des phénomènes généraux aussi intenses et aussi rapides que ceux de la néphrite *a frigore?*

Du reste, si nous cherchons, dans la sueur, quelle est la substance capable de causer l'auto-intoxication, nous ne la

trouvons pas. D'après Favre, en effet, un litre de sueur renferme :

Eau	995.573
Matières solides	4.427

Ces matières solides sont : graisses 0.013, lactates 0.317, sudorates 1.562, matières extractives indéterminées 0.005, urée 0.042, chlorure de sodium 2.230, chlorure de potassium 0.024. sulfates alcalins 0,011, phosphates alcalins et terreux, traces.

On rencontre également dans la sueur un certain nombre d'acides gras volatils parmi lesquels les acides formique, acétique, butyrique, caproïque et propionique, mais, comme les phosphates, à l'état de traces infinitésimales.

Depuis longtemps déjà on s'était aperçu que la teneur de la sécrétion sudorale en substances toxiques était extrêmement faible, et que par conséquent l'altération chimique du sang produite, sous l'action du froid, par la rétention de la sueur ne se basait sur aucun fait démontré. « Jamais, nous dit Spiess, cette altération n'a été constatée; aucun symptôme spécial ne nous permet de l'admettre. La sueur ne constitue pas une sécrétion nécessaire..... Strictement parlant, il n'y a pas de suppression de la sueur (Unterdrückung), mais la sécrétion de la sueur cesse d'avoir lieu parce que le sang a cessé d'affluer en abondance vers le tégument externe du corps. »

La sueur, en effet, est un liquide extrêmement aqueux : elle a des fonctions d'excrétion presque nulles et « son rôle chimique est probablement négligeable. » (Richet.)

Ni l'eau ni les graisses ne sont des substances capables d'empoisonner l'organisme. L'urée est fort peu toxique : il en faut 6 grammes pour tuer 1 kilogramme d'animal. (Bou-

chard). Le coefficient toxique du chlorure de potassium est de 0 gr. 18.

M. Lépine et, dans ces derniers temps, M. Lévi, ont établi que le chlorure de sodium provoquait, chez le chien, une albuminurie passagère et même des altérations rénales. Mais nous ne devons pas oublier que ces auteurs ont dû injecter 1 gramme de ce sel par kilogramme d'animal. Or, nous n'en trouvons dans l'urine que 2 grammes par litre.

Lépine a réalisé la même expérience avec du phosphate de soude. Il n'a réussi à produire qu'une légère albuminurie, et encore a-t-il dû employer une quantité très considérable de cette substance.

L'acide lactique, les lactates et les autres acides, gras volatils, constituent bien des principes toxiques mais à des doses beaucoup plus fortes.

L'action du froid d'ailleurs est, on le sait, des plus transitoires. Elle ne supprimerait qu'une partie de la sécrétion sudorale quotidienne. Les substances que nous venons d'énumérer ne seraient donc retenues dans le sang qu'à l'état de traces. C'est une raison de plus pour que leur action nous paraisse douteuse.

Mais, nous dira-t-on, parmi ces substances que vous qualifiez d'indéterminées, il en existe peut-être dont le pouvoir toxique est très élevé?

C'est pour cette raison que certains auteurs ont voulu étudier non plus la toxicité de chacun des éléments constitutifs de la sueur mais du liquide sudoral lui-même :

Rörhig a produit, chez le lapin, la fièvre et l'albuminurie par l'injection intra-veineuse de 3 c. c. de sueur. Keirolo a vu les animaux succomber en 24 ou 48 heures en répétant cette expérience avec la sueur des fébricitants.

Nous objecterons à ce dernier que, dans la fièvre, la sécré-

tion cutanée contribue à débarrasser l'organisme de ses toxines; de ce fait, les résultats qu'il nous donne ne méritent pas de nous arrêter plus longtemps.

Quant aux expériences de Rörhig, elles n'infirment point nos conclusions car il faudrait à ce compte, pour obtenir chez l'homme des effets passagers, injecter presque le quart de la sueur émise dans une journée. Les faits observés par cet expérimentateur sont du reste des plus banals. Ne savons-nous pas qu'on observe l'hyperthermie à la suite d'une injection d'eau distillée? I. Straus, d'un autre côté, dit que l'introduction, dans les veines d'un animal, d'un liquide quelconque, produit toujours l'albuminurie.

Enfin le professeur Bouchard nous enseigne, dans ses *Leçons sur les auto-intoxications,* qu'il suffit de 4 c. c. d'eau distillée, injectés dans le tissu cellulaire sous-cutané (lapin), pour provoquer des réactions nerveuses et faire apparaître très nettement l'albumine dans les urines.

Il est encore un nouvel argument que nous pouvons émettre contre la théorie de la rétention sudorale: c'est dans l'anatomie comparée que nous le puiserons.

Chez le chien, les glandes sudoripares n'existent plus qu'à l'état de vestiges : leur rôle physiologique peut donc être considéré comme nul. Nous avons dès lors été amené à nous demander si la néphrite *a frigore* pouvait se rencontrer chez cet animal ?

Pour le savoir, nous nous sommes adressé à M. Laulanié, directeur de l'Ecole nationale vétérinaire de Toulouse : il a bien voulu nous communiquer la note qui lui avait été remise à ce sujet par son collègue, M. le docteur Labat :

M. Benjamin rapporte à la Société centrale de Médecine vétérinaire de Paris (séance du 12 janvier 1893) un cas de néphrite aiguë chez le chien. La maladie était imputable au froid et le diagnostic fut vérifié à l'autopsie.

M. Labat lui-même a constaté plusieurs fois, sur le chien, des néphrites qui ne pouvaient être attribuées qu'à l'action du froid. Il cite même l'exemple d'un chien devenu malade à la suite d'immersions répétées dans l'eau froide. Ici encore l'autopsie a confirmé l'existence des lésions du rein.

On ne peut donc pas, dans ces différents cas, incriminer la rétention sudorale : c'est, croyons-nous, un argument des plus sérieux à opposer à ceux qui voient, dans ce trouble véritablement bien transitoire, l'explication pathogénique de la néphrite aiguë *a frigore*.

Pour étudier avec plus de rigueur les effets que peut entraîner la suppression des fonctions cutanées, on a institué des expériences directes sur les animaux, en les recouvrant d'un enduit imperméable. Les accidents consécutifs à cette opération présentent bien une frappante analogie avec ceux qu'on observe à la suite du refroidissement. Néanmoins, nous leur ferons un reproche : ils sont provoqués par une rétention sudorale de longue durée tandis que le froid n'agit qu'en passant.

Nous ne saurions invoquer ici la rétention sudorale que nous avons combattue plus haut : Comme nous l'avons dit, les principes constitutifs de la sueur pourraient être fort bien éliminés par un autre émonctoire. Ils ne sont pas toxiques. Enfin, la mort survient même lorsque le vernis ne recouvre que 1/6 ou 1/8 de la peau (lapin), alors que les 5/6 et même les 7/8 de la surface cutanée sont à l'état normal et peuvent éliminer librement les substances retenues par une aussi petite surface vernie.

C'est pour toutes ces raisons que certains auteurs, ne voulant pas admettre la rétention sudorale, cherchent à expliquer les effets du vernissage par une action réflexe. Nous avons dit précédemment quelle était notre opinion sur la

théorie nerveuse ; tout en admettant qu'elle puisse contribuer à la production de la néphrite *a frigore* nous croyons, nous le répétons ici, que son rôle est des plus restreints.

Reste à savoir encore si les matières composantes du vernis employé n'ont point pu par elles-mêmes intoxiquer l'animal ?

Bouley croit que la mort, dans le vernissage, est due à un empoisonnement par l'acide carbonique. Cette théorie n'est pas soutenable, car la quantité de cet acide éliminée par la peau est beaucoup trop faible pour amener de tels accidents, et les symptômes observés chez les animanx vernis ne rappellent pas ceux qui se produisent à la suite de l'intoxication par CO^2.

Edenhuizen, qui a fait des expériences consciencieuse ssur le vernissage, pense que la mort résulte de la rétention dans l'organisme d'une base volatile se transformant en ammoniaque. Mais les symptômes de l'ammoniémie ne ressemblent pas du tout à ceux que l'on observe quand la peau est vernie, et de plus, cette amine n'est pas révélée par les réactions chimiques habituelles.

Sokoloff suppose que le sang, dans ces expériences, renferme quelque substance vénéneuse. Il en donne pour preuve le fait que ce liquide introduit dans les vaisseaux des animaux sains provoque la même affection des reins que chez les animaux qui l'ont fourni.

Kianicine croit que le vernis place la peau dans des conditions biologiques anormales, « ce qui doit provoquer des dérangements considérables dans la nutrition et l'échange des matières, dans les parties affectées, et amener l'affaiblissement et même la perte des propriétés vitales des éléments cellulaires de cette partie de la peau. »

Ces deux dernières théories renferment une grande part

de vérité. Nos expériences nous conduisent à des conclusions analogues : nous les exposerons plus loin.

La dernière hypothèse enfin dont on se soit servi pour expliquer les accidents consécutifs au vernissage est la suivante : le corps recouvert de vernis aurait un pouvoir émissif très considérable. La perte de calorique en serait la conséquence. En un mot, le vernissage agirait comme le refroidissement : expliquer l'action de l'un c'est donner une interprétation de l'autre. Tel sera le sujet du chapitre suivant.

CHAPITRE VI

Causes et mécanisme (probables) de l'Auto-intoxication dans le refroidissement.

Dans le Chapitre IV, en nous appuyant sur des données anatomo-pathologiques et cliniques, nous étions amené à penser que l'animal refroidi était un animal intoxiqué ; nous avons cherché dès lors à savoir si l'organisme des sujets soumis au froid renfermait des substances toxiques en plus grande quantité qu'à l'état normal. Nous avons donc institué une série d'expériences, et voici la façon dont nous avons procédé.

Les animaux étaient plongés dans un récipient renfermant de l'eau courante qui, vu la saison dans laquelle nous opérions, se trouvait à une température très basse. Après le bain, ils étaient abandonnés à eux mêmes; dès que la mort était survenue, nous enlevions sans retard leurs muscles, leurs reins et leur foie. Nous obtenions ainsi un poids déterminé, fixe, de 330 grammes ; nous mettions le tout à macérer, pendant vingt-quatre heures, dans une quantité également fixe et déterminée d'eau distillée tiède. Après filtration, nous introduisions dans la veine marginale d'un lapin l'ex-

trait ainsi préparé, à raison de 1 c. c. par minute, jusqu'à ce que mort s'en suive. Nous avions ainsi injecté une dose Q de liquide; ramenée au kilo, nous pouvions la considérer comme représentant le coefficient toxique de notre extrait.

Il était nécessaire, avant de conclure, de savoir quelle était, dans ces conditions, la toxicité des tissus normaux du lapin :

Expérience I.

Le 26 janvier 1896, à 7 h. 30 du soir, on injecte dans la veine auriculaire d'un lapin de 1.750 grammes, le produit de macération des muscles, foie et reins d'un lapin sain. L'animal, après avoir uriné plusieurs fois, présente, vers la fin de l'expérience, un peu de dyspnée. L'opération dure 2 h. 10 : nous avons donc injecté 124 c. c. de liquide.

Le lapin, détaché, ne semble pas trop incommodé. Dans la nuit, il a de la diarrhée. La dyspnée augmente.

Le lendemain, à midi, on le trouve mort.

Expérience II.

Le 27 janvier 1896, à 7 h. 30 du soir, on pratique à un lapin de 1.525 grammes l'injection d'un extrait préparé de la même façon que dans l'expérience précédente. La dyspnée se produit au bout de 1 h. 20, alors qu'on a injecté 80 c. c.

L'animal meurt à 9 h. 10 après avoir présenté quelques convulsions.

98 c. c. de liquide ont donc été employés.

De ces deux expériences nous pouvons déduire que le coefficient toxique de l'extrait des tissus normaux n'est pas supérieur à 64 c. c. par kilogramme d'animal, c'est-à-dire que le chiffre destiné à le représenter n'est pas inférieur à 64.

Nous allons voir maintenant quels sont les résultats auxquels nous sommes arrivé en opérant de la même manière avec les produits de macération d'animaux refroidis.

SÉRIE II.

Expérience I.

Le 12 janvier 1896, à 8 h. 1/2 du soir, on injecte à un lapin de 1.260 grammes l'extrait des tissus d'un autre lapin soumis pendant 10 minutes à un bain de 2° 5, mort en une heure. La respiration se ralentit progressivement, devient nettement expiratrice, présente ensuite des arrêts de 2 à 3 secondes. Quelques convulsions se produisent vers la 26^{me} minute et l'animal meurt en opistothonos. Quantité de liquide injecté : 27 c. c. Le coefficient toxique de ce premier extrait est donc de 21 c. c. 4 pour un kilogramme d'animal.

Expérience II.

Le 13 janvier 1896, à 9 heures du soir, on injecte à un lapin de 1.657 grammes l'extrait des tissus d'un autre lapin soumis pendant 7 minutes à un bain de 5° 5, mort en 1 h. 25.

Les phénomènes observés sont les mêmes que dans l'expérience précédente. La mort de l'animal en expérience survient au 40me c. c. Le coefficient toxique de ce second extrait est donc de 24 c. c. 9 pour un kilogramme.

Expérience III.

Le 15 janvier 1896, à 9 heures du soir, on injecte à un lapin de 1.270 grammes l'extrait des tissus d'un autre lapin plongé pendant 13 minutes dans un bain de 9° 5, sacrifié au bout de 20 minutes. La respiration qui avait augmenté de fréquence tout d'abord se ralentit ensuite. On observe des secousses convulsives généralisées, des contractions violentes au niveau de la colonne vertébrale et de la nuque, vers la 40me minute. Les inspirations deviennent très rares. Les pupilles ne réagissent plus.

Après quelques profonds efforts expiratoires, l'animal meurt. 41 c. c. ont été nécessaires. Le coefficient toxique de ce troisième extrait est donc de 32 c. c. 2 pour un kilogramme de lapin.

Expérience IV.

Le 16 janvier 1896, à 8 h. 40 du soir, on injecte à un lapin de 1.420 grammes le produit de macération des tissus d'un autre lapin plongé pendant 9 minutes 5 dans un bain de 4°, mort en 1 h. 10.

30 minutes après le début de l'expérience, la respiration commence à se ralentir ; les pupilles ne réagissent que très faiblement à la lumière. Des convulsions, partielles d'abord, généralisées ensuite, se produisent et l'animal meurt en opistothonos à la 34me minute.

Le coefficient toxique de ce quatrième extrait est donc de 23 c. c. pour un kilogramme de lapin.

Expérience V.

Le 17 janvier 1896, à 8 h. 1/2 du soir, on injecte à un lapin de 1.350 grammes le produit de macération des tissus d'un autre lapin plongé pendant 10 minutes dans un bain de 3° 8, mort en une heure environ. Nous observons chez lui, vers la 30me minute, exactement les mêmes symptômes que dans les expériences précédentes. Il meurt en opistothonos à la 33me minute.

Le coefficient toxique de ce cinquième extrait est donc de 24 c. c. 4 pour un kilogramme de lapin.

Expérience VI

Le 20 janvier 1896, à 8 h. 3/4 du soir, on injecte à un lapin de 1.338 grammes le produit de macération des tissus d'un autre lapin plongé pendant 11 minutes dans un bain de 7° 6, mort en 1 h. 30. Mêmes phénomènes que dans les expériences précédentes, se produisant vers la 35me minute environ. La mort survient à la 38me minute.

Le coefficient toxique de ce sixième extrait est donc de 27 c. c. pour un kilogramme.

Cette série d'expériences nous prouve surabondamment que le refroidissement s'accompagne d'une accumulation

dans l'organisme de produits toxiques. Nous voyons en effet que le coefficient toxique de nos extraits est en moyenne de 25 c. c. 48, s'il s'agit d'un animal soumis au froid, tandis qu'il n'est pas supérieur à 64 c. c., s'il s'agit d'un animal sain.

Il est évident, d'autre part, qu'il y a un rapport direct entre ce coefficient et la température du bain, par suite, avec l'intensité du refroidissement.

De plus, il nous semble qu'une immersion de peu de durée, à une basse température, produit sensiblement les mêmes résultats qu'une immersion prolongée, à une température plus élevée.

Puisqu'il s'agit d'une intoxication, quelle peut bien en être la source ?

Dans le Chapitre V, nous avons essayé de démontrer que la sueur ne devait pas être incriminée. Il nous faut donc chercher ailleurs la solution du problème.

On sait depuis longtemps déjà que le refroidissement s'accompagne d'une désassimilation exagérée. Gaucher, dans un intéressant travail, en arrive à conclure que « les déchets de la désassimilation, dont la toxicité n'est plus à démontrer, pourraient, quand ils se trouvent en excès dans la circulation, provoquer une néphrite, par leur élimination même à travers le rein.

» L'oxydation incomplète des matériaux azotés ne résulte pas seulement et toujours d'une insuffisance de combustion ; dans d'autres circonstances, elle peut être la conséquence d'une combustion trop rapide et forcément aussi incomplète. Que la combustion soit trop lente ou qu'elle soit trop rapide, l'oxydation s'arrête en route pour ainsi dire et les accélérés

se trouvent à ce point de vue dans les mêmes conditions pathologiques que les ralentis. »

Ne pourrions-nous pas classer la néphrite *a frigore* dans dans l'une de ces deux catégories ?

Gaucher suppose que la matière azotée désassimilée doit subir les phases d'oxydation suivantes : *créatinine*, *leucine*, *créatine*, *tyrosine*, urée, *hypoxanthine*, *xanthine*, acide urique. Il a injecté à des lapins ces divers produits et a pu déterminer chez eux des altérations épithéliales du rein et l'albuminurie.

Les substances que nous venons d'énumérer proviennent de l'albumine circulante ou de l'albumine constituante (Viault et Jolyet). Nous avons cherché à savoir si le froid n'altérait pas le sang dans sa composition et nous avons porté notre attention sur l'état des globules rouges, éléments essentiels de la vie des tissus.

Pouchet, Rollet, Grecchio (de Naples) constatent que les hématies sont altérées du fait même de la congélation : elles deviennent crénelées sur leurs bords et laissent échapper leur matière colorante.

Laveran conteste les assertions de ces auteurs et pense que les globules rouges conservent leur intégrité dans les cas légers : ils ne subissent d'altérations que si le refroidissement a été intense et prolongé.

Falk et Fischer disent que, dans les néphrites consécutives aux brûlures, l'irritation du rein est due aux produits de décomposition chimique provenant des globules rouges altérés et détruits sous l'influence du calorique. Or, nous savons qu'en maintes circonstances on a comparé les effets du refroissement à ceux de la brûlure.

Nous avons donc pensé qu'il était logique d'examiner le sang de quelques animaux refroidis et nous avons institué une série d'expériences.

SÉRIE III.

Expérience I.

Le 23 octobre 1895, un cobaye de 340 grammes, température rectale 36° 5, et dont la numération globulaire donne les résultats suivants : G. R. 6.355.000; G. B. 11.246; est plongé dans un bain de 12° 6. Au bout de 4 minutes d'immersion, le hoquet se produit; 2 minutes après, il est très accentué. Le bain dure 10 minutes. A la sortie, T. R. 32° 2; G. R. 5.752.000; G. B. 10.384. Léger trouble d'albumine dans les urines. L'animal a survécu.

Expérience II.

Le 24 octobre 1895, un cobaye de 354 grammes, température rectale 36°, et dont la numération globulaire donne les résultats suivants: G. R. 5.933.000; G. B. 9.306, est plongé dans un bain de 13°. Au bout de quelques minutes, hoquet, frissons. La durée du bain est de 12 minutes. A la sortie, T. R. 30°; G. R. 4.812.000; G. B. 8 953. Trouble très net d'albumine dans les urines. L'animal a survécu.

Expérience III.

Le 29 octobre 1895, un cobaye de 385 grammes, température rectale 37°, et dont la numération globulaire donne les résultats suivants : G. R. 6.215.000; G. B. 10.426, est plongé pendant 10 minutes dans un

bain de 10° 5. Mêmes symptômes que chez les précédents. A la sortie, T. R. 24°; G. R. 3.445.000; G. B. 7.130. Trouble d'albumine dans les urines. L'animal a survécu.

Expérience IV.

Le 25 novembre 1895, un lapin de 1.235 grammes, température rectale 36° 7; G. R. 5.301.000; G. B. 10.726, est plongé pendant 3 minutes dans un bain de 16°. Après l'immersion, il est exposé pendant 10 minutes à un courant d'air (température ambiante, 17° 5). Une numération faite à ce même moment donne les résultats suivants : G. R. 4.207.000; G. B. 11.497; T. R. 32°2.

1 heure 7 après le bain : T. R. 35° 3; G. R. 3.301.500; G. B. 19.716. L'albumine existe en quantité très notable dans les urines.

Dans ces expériences, comme dans les suivantes, l'immersion est faite longtemps après le dernier repas de l'animal. Nous éviterons de le répéter pour chacune d'elles.

Expérience V.

Le 25 novembre 1895, un lapin de 1.415 grammes, température rectale 36° 5; G. R. 3.906.000; G. B. 13.321, est plongé pendant 5 minutes dans de l'eau à 14°.

Après le bain : température rectale, 33°5; G. R. 3.503.000; G. B. 10.333.

Expérience VI.

Le 14 décembre 1895, un lapin de 1.220 grammes, température rectale 37°; G. R. 4.433.000; G. B 17.825, est plongé pendant 10 minutes dans de l'eau à 14°. Après le bain, l'animal ne remue qu'avec peine son train postérieur, ferme les yeux. La respiration est fréquente. Frissons. T. R. 25°; G. R. 3.968.000; G. B. 21.855.

20 minutes après, le lapin, de plus en plus somnolent, se meut toujours avec peine. Quand il s'arrête, il présente des mouvements de recul et de latéralité.

Après 30 minutes : T. R. 24° 5; G. R. 3.258.000; G. B. 18.544. Diarrhée, mydriase.

Expérience VII.

Le 15 décembre 1895, un lapin de 1.185 grammes, température rectale 37°; G. R. 5.208.000; G. B. 20.666, est plongé pendant 10 minutes dans un bain de 14°. A la sortie, T. R. 24°5; G. R. 4.092.000; G. B. 28.181.

Un quart d'heure après le bain, paraplégie. Les membres antérieurs eux-mêmes se paralysent et le lapin reste sur place, immobile. La respiration devient haletante, puis se ralentit. Inspirations profondes. Il essaie vainement de se remuer. Anesthésie complète des membres. Abolition des réflexes. Diarrhée, mydriase.

Expérience VIII.

Le 11 janvier 1896, un lapin de 1.386 grammes, température rectale 35°; G. R. 5.735.000; G. B. 13.867, est plongé pendant 10 minutes dans de l'eau à 2° 5. Il se défend, au début, avec énergie, puis de plus

en plus mollement. Après 8 minutes, il ne réagit plus. La respiration, d'abord très accélérée, devient très lente vers la fin de l'expérience. T. R. 16°; G. R. 4.371.000; G. B. 7.153. L'animal, couché sur le flanc, ne peut plus se relever; c'est avec peine qu'il agite ses membres antérieurs. La respiration est lente: la pupille dilatée.

30 minutes après, paralysie et anesthésie complètes. La température baisse; G. R. 3.720.000; G. B. 10.333.

Au bout d'une heure, mort.

Dans cette expérience, sous l'influence du refroidissement, le ventre s'est ballonné d'une façon très nette; ce signe a disparu quelques instants avant la mort. Nous avons pu constater les mêmes phénomènes chaque fois que la température du bain a été assez basse pour entraîner de graves désordres chez nos sujets.

Expérience IX.

Le 12 janvier 1896, un lapin de 1.253 grammes, T. R. 36° 5; G. R. 7.440.000; G. B. 13.757, est plongé pendant 7 minutes dans de l'eau à 7° 5. A la sortie du bain, l'animal est paraplégique; sa respiration est haletante. T. R. 16°; G. R. 5.921.000; G. B. 9.362. Les membres supérieurs se paralysent à leur tour 15 minutes plus tard. Tremblement généralisé.

Au bout de 30 minutes, T. R. 15°; G. R. 5.208.000; G. B. 12.896. Quelques mouvements convulsifs. Le lapin meurt 1 heure 30 après le début de l'expérience.

Expérience X.

Le 14 janvier 1896, un lapin de 1.115 grammes, T. R. 37°; G. R. 6.634.000; G. B. 12.937, est plongé pendant 13 minutes dans de l'eau

à 9° 5. Tout se passe comme dans les cas précédents. A la sortie, T. R. 14° 5; G. R. 4.495.000; G. B. 19.840.

L'animal est sacrifié.

Expérience XI.

Le 15 janvier 1896, un lapin de 1.200 grammes, T. R. 37°; G. R. 5.935.000; G. B. 11.589, est plongé pendant 9 minutes 1/2 dans de l'eau courante à 4°. A la sortie, paraplégie, etc.; T. R. 18°; G. R. 4.813.000; G. B. 10.925. Meurt en 1 heure 10.

Expérience XII.

Le 16 janvier 1896, un lapin de 1.319 grammes, T. R. 36° 5; G. R. 6.873.000; G. B. 10.500, est plongé pendant 10 minutes dans un bain de 3° 8. A la sortie, nous observons les mêmes phénomènes que dans les expériences précédentes. T. R. 17° 5; G. R. 5.622.000; G. B. 9.967. Meurt en 1 heure.

Expérience XIII.

Le 19 janvier 1896, un lapin de 1.245 grammes, T. R. 37°; G. R. 7.196.000; G. B. 12.325, est plongé pendant 11 minutes dans de l'eau à 7° 6. A la sortie, mêmes symptômes que plus haut. T. R. 15°; G. R. 6.035.000; G. B. 10.590. Meurt en 1 heure 30.

Expérience XIV.

Le 6 février 1896, un lapin de 1.750 grammes, T. R. 38° 5; G. R. 6.304.000; G. B. 12.885, est plongé pendant 10 minutes dans un bain

à 8°. Après le bain, les phénomènes généraux sont moins marqués que dans les expériences précédentes. T. R. 24° 5; G. R. 5.486.000; G. B. 13.300. L'animal est sacrifié au bout de 3/4 d'heure.

Expérience XV.

Le 7 février 1896, un lapin de 1.515 grammes, T. R. 37° 2; G. R. 5.921.000; G. B. 7.502, est plongé pendant 15 minutes dans un bain à 8° 5.

10 minutes après le bain, T. R. 18°; G. R. 4.030.000; G. B. 7.037. Il meurt au bout d'une heure 10.

Expérience XVI.

Le 12 février 1896, un lapin de 1.265 grammes, T. R. 36°5; G. R. 5.983.000; G. B. 13.640, est plongé pendant 20 minutes dans de l'eau à 13°. Mêmes symptômes que dans les expériences précédentes. 20 minutes après le bain : T. R. 18°; G. R. 3.655.000; G. B. 13.151.

Il est donc manifeste, ces expériences nous le prouvent, que, sous l'influence du froid, on observe une diminution considérable du nombre des globules rouges. Un abaissement de température produit une déglobulisation marquée.

Dès le début de nos recherches, nous avons été frappé de la déformation des hématies : après le bain, elles sont crénelées, fragmentées, muriformes. Leur volume subit des modifications : tantôt nous observons des formes géantes, tantot des formes naines.

Nous avons cherché d'autre part si la matière colorante des globules détruits était mise en liberté, c'est-à-dire si le sérum changeait de coloration. Il était difficile de prendre du sang sur le même sujet avant et après l'expérience ; une saignée aurait modifié nos résultats. Nous n'avons donc fait ces recherches que sur de faibles quantités de liquide.

Deux centimètres cubes de sang ont été extraits de la veine marginale d'un lapin. L'animal a été refroidi ; après quoi, une égale quantité de sang a été recueillie. Dans les deux cas, le liquide a été placé dans les tubes avec du fluorure de sodium.

M. le professeur agrégé Denigès a bien voulu examiner nos sérums après centrifugation. Il a constaté que le liquide *après* était *sensiblement plus teinté* que l'autre.

Pour toutes les raisons que nous venons d'énumérer, nous nous croyons autorisé à penser que les hématies sont bien détruites sous l'action du refroidissement et que, pour obtenir un tel résultat, la congélation n'est pas nécessaire.

Or nous savons que les produits de destruction des globules rouges sont extrêmement toxiques. Naunyn, Ranke, Schiffer et Hogies l'ont établi en injectant du sang défibriné dont les éléments figurés avaient été détruits par des gels et des dégels successifs.

« Les globules rouges, dit Bouchard, ne sont pas toxiques tant qu'ils demeurent vivants... mais, en cas de mort ou de désintégration rapide de la cellule, la liberté est rendue à toutes les substances qui entraient dans leur constitution ; potasse, créatine, leucine et autres substances azotées. Le résultat du passage dans le sérum de ces produits, c'est l'apparition de mouvements convulsifs attribuables particulièrement à la potasse. »

Nous avons observé ces phénomènes non seulement chez

les animaux refroidis, mais encore, nous l'avons dit plus haut, chez ceux à qui nous injections les extraits de ces animaux.

Nous devons remarquer cependant qu'il n'y a pas de rapport direct entre la toxicité de l'extrait d'un animal soumis à l'action du froid et le taux de la déglobulisation chez cet animal. C'est ainsi que le lapin VIII de la série III qui a une déglobulisation de 1.364.000 hématies a fourni un extrait dont le coefficient toxique est 21,4, tandis que le lapin X de la même série, dont la déglobulisation est de 2.139.000 hématies, a donné un extrait dont le coefficient toxique n'est que 32,2.

On peut trouver dans nos observations bien d'autres exemples de ce genre.

Ceci nous prouve que, si les produits de la destruction globulaire jouent un rôle dans l'intoxication d'un organisme soumis au froid, d'autres facteurs viennent surajouter leur action à la leur.

Quels sont ces facteurs ?

Le météorisme abdominal, que nous avons noté dans la plupart de nos expériences, nous fit penser tout d'abord que, sous l'influence du refroidissement, les gaz provenant des fermentations intestinales augmentaient dans une proportion considérable. Or, parmi ceux-ci, il en est un grand nombre dont la toxicité est reconnue.

Nous avons cherché à nous rendre compte de la place que pouvait occuper ce phénomène dans la pathogénie des accidents que nous observions.

Pour ce faire, nous avons songé au pouvoir absorbant du charbon et nous avons fait une quatrième série d'expériences.

SÉRIE IV

Expérience I

Le 7 janvier 1896, deux lapins A et B sont mis en expérience.

A	B
Poids : 1.304 grammes. Température 37°. G. R. 5.433.000. G. B. 11.408. On lui a donné, pendant toute la journée, des aliments et du *charbon de Belloc* mélangés. A 5 heures et à 7 heures 3/4 nous lui introduisons dans l'estomac, au moyen d'une sonde, 25 centigrammes de cette poudre.	Poids : 1,350 grammes. Température : 37° 5. G. R. 5.921.000. G. B. 7.502.

Nous plongeons ces deux animaux, en même temps, dans de l'eau à 8° 5. Pendant le bain, qui dure 15 minutes, ils présentent exactement les mêmes symptômes. Après, l'état des deux animaux est identique. Il est néanmoins un fait évident, c'est que le ventre du lapin A est bien moins volumineux que celui du second lapin.

Température de A, 16° 5. G. R. 4.030.000. G. B. 6.913. Meurt à 10 h. 5.	Température de B, 18°. G. R. 4.328.000. G. B. 7037. Meurt à 10 heures.

Des extraits sont pratiqués avec les tissus de ces deux animaux : le lendemain, nous les injectons à deux lapins C et D.

Le 8 janvier 1896, à 8 heures du soir, le lapin C du poids de 1,147 grammes reçoit le produit de macération du lapin A (charbon). Vingt minutes après le début de l'injection, la respiration augmente de fréquence (62 I. au lieu de 44); le pouls aussi (172 au lieu de 110).

Des convulsions généralisées se produisent ; elles ne se renouvellent que dix minutes plus tard. A ce moment, le pouls est moins fréquent (100) ; la respiration est anxieuse, expiratrice, et l'animal meurt en opistothonos à la 32e minute. Le coefficient toxique de cet extrait est donc de 27 c. c. pour un kilogramme.

A 9 heures, le lapin D, de 1.198 grammes commence à recevoir l'injection des produits de macération du lapin B (normal). La respiration, qui était au début de 76 I. à la minute, est, au bout de vingt minutes, de 128 ; elle est très superficielle, entrecoupée d'efforts expiratoires. Le pouls, de 110, est monté à 150.

25 minutes après le début de l'injection, on observe quelques convulsions cloniques du train postérieur, des contractions fibrillaires, de l'opistothonos. Le lapin meurt. Le coefficient toxique de l'extrait du lapin B est de 20 c. c. 9 pour un kilogramme.

Expérience II

Nous avons procédé ici de la même façon que dans l'expérience précédente.

E (charbon)	F
Température 37° 8.	Température 37° 6.
Poids 1.329 grammes.	Poids 1.425 grammes.
G. R. 5.625.000.	G. R. 5.856.000
G. B. 10.906.	G. B. 9.484.

Ces deux lapins sont plongés en même temps dans un bain à 8°, pendant 15 minutes (à 9 heures du soir).

Les phénomènes observés pendant et après le bain sont les mêmes que dans l'expérience précédente ; ici encore nous constatons que le volume du ventre du lapin E est bien moins considérable que celui du lapin F.

Température E, 15° 8.	Température F, 17°.
G. R. 4.523.000.	G. R. 4.515.000.
G. B. 7.014.	G. B. 8.405.
Meurt à 9 h. 45.	Meurt à 9 h. 55.
Des extraits sont pratiqués.	

Le lendemain, 10 janvier 1896, on les injecte à deux lapins G et H.

L'extrait du lapin E (charbon) a déterminé la mort du lapin G, de 1.287 grammes, en 39 minutes. Son coefficient toxique est donc de 30 c. c. 2 pour un kilogramme. Nous avons observé les mêmes accidents généraux que chez les lapins C et D (accélération, puis ralentissement du pouls et de la respiration, convulsions, opistothonos).

L'extrait du lapin F (normal) est injecté au lapin H du poids de 1.190 grammes ; celui-ci meurt à la 25e minute Mêmes phénomènes que dans les expériences précédentes. Le coefficient toxique de cet extrait est donc de 21 c. c. pour un kilogramme de lapin.

Nous ne voudrions pas tirer de ces faits des conclusions prématurées. Qu'il nous soit pourtant permis de faire les remarques suivantes :

1° Les lapins auxquels nous avons donné du charbon meurent, il est vrai, en même temps que les témoins, mais, à leur sortie du bain, ils sont beaucoup moins ballonnés ;

2° La déglobulisation est sensiblement la même chez les témoins et chez les lapins qui ont pris du charbon ;

3° Le coefficient toxique des extraits normaux est toujours

supérieur à celui des extraits provenant des animaux qui ont ingéré du charbon (6 c. c. 1 — 9 c. c. 2).

Nous voyons donc que les gaz dus aux fermentations intestinales jouent peut-être un rôle dans la genèse des accidents observés chez les animaux refroidis. Mais ce rôle, d'après nous, est assez minime puisqu'en absorbant ces gaz nous n'avons pas pu retarder la mort. Ces gaz, d'ailleurs, nous dit Richet, ne doivent pas être fortement incriminés, car, dans l'auto-intoxication d'origine intestinale, ils sont très vite éliminés par le poumon.

Ajoutons que, dans nos expériences, l'action du charbon n'était pas douteuse : à l'autopsie, nous avons retrouvé cette substance dans toute l'étendue du tube digestif.

Mais les fermentations intestinales ne donnent pas naissance qu'à ces gaz. Les hydrates de carbone servent à former les acides lactique et butyrique. L'acide succinique, l'acide glycérique, l'acide malique, l'acide tartrique et l'acide citrique proviennent de la décomposition des graisses. Les matières albuminoïdes en fermentation ont pour résultat l'acide valérianique, l'indol et le scatol.

Or, toutes ces substances sont des corps éminemment toxiques, susceptibles de produire des lésions profondes des organes, ainsi que l'a démontré Boix. Nous avons dès lors pensé que, sous l'influence du froid, la résorption de ces produits pouvait se faire. Ce phénomène du reste nous semblait singulièrement favorisé par la congestion réflexe qui accompagne le refroidissement. Entraînés par le torrent circulatoire, nous disions-nous, ces poisons sont capables de modifier le bon fonctionnement des éléments cellulaires, de perturber leur structure et de provoquer des manifestations cliniques de tous points analogues à celles d'une intoxication.

Pour confirmer nos hypothèses, nous avons cherché à

savoir si l'indol ne passait point dans les urines et, pour ce faire, nous avons pratiqué la réaction de l'indican. Nous avons obtenu des résultats positifs, mais un tel argument ne nous permet pas d'être catégorique, car nous n'ignorons pas que l'indican se trouve, en quantité variable, il est vrai, mais à peu près toujours, dans toutes les urines. Quant aux autres corps, nos connaissances chimiques ne nous permettaient pas de les déceler : nous n'avons pas poussé plus loin nos investigations.

Le rôle important que jouent les microbes dans la fermentation intestinale est du reste bien connu. Nous aurons l'occasion de revenir bientôt sur l'action que peut avoir le refroidissement sur ces micro-organismes.

A côté des produits que nous avons énumérés, l'intestin renferme toujours une certaine quantité de bile. Que cette bile soit résorbée, et peut-être trouverons-nous, dans ce fait, la cause de la déglobulisation que nous avons déjà signalée. Il est plus vraisemblable d'attribuer cette destruction globulaire à l'action directe du froid, mais nous aimons mieux ne pas nous prononcer.

Dans le cours de nos expériences, nous avons remarqué que l'urine des animaux refroidis renfermait une quantité d'urée de beaucoup inférieure à la normale. M. le professeur agrégé Cassaët, étudiant le surmenage hépatique, relate une observation de néphrite *a frigore* dans laquelle le taux de l'urée est tombé à 3 grammes par litre. Un rapprochement s'imposait entre ce fait observé chez l'homme et ceux que nous obtenions chez l'animal. M. Cassaët pense que la production de l'urée « est en grande partie fonction de la cellule hépatique. » Dès lors, nous nous sommes demandé si le refroidissement n'agissait pas sur la glande hépatique au même titre que sur l'émonctoire rénal. A l'autopsie de nos sujets, nous avons recueilli des fragments de rein et de foie.

Ces pièces sont fixées par le sublimé acétique ; après inclusion dans la paraffine, elles nous fournissent des séries de coupes. Nous avons recours au procédé suivant, préconisé par M. le professeur agrégé Auché :

Les coupes sont déparaffinées par la chaleur, l'essence de térébenthine, le xylol et les alcools successifs. Pendant vingt-quatre heures, elles restent en contact, dans la chambre humide, avec la cochenille aqueuse. Le lendemain, on les lave soigneusement et on les plonge, pendant une demi-heure, dans une solution de tannin. Elles sont ensuite très rapidement passées dans une solution alcoolique d'éosine, lavées à l'alcool, deshydratées à l'alcool absolu, éclaircies à l'essence de girofle et au xylol, montées dans le baume du Canada.

Certaines de nos préparations sont placées, après avoir été traitées par la cochenille aqueuse, dans l'alcool picrique, deshydratées, éclaircies et montées comme précédemment.

Voici les résultats de l'examen microscopique du foie de dix lapins morts après le bain :

A un faible grossissement (obj. 4 — oc. 4 Reichert), on n'observe tout d'abord, dans les coupes, aucune modification de la topographie lobulaire mais, en y regardant de plus près, on découvre des îlots dont l'aspect diffère sensiblement de celui des parties voisines : ils sont formés de trabécules cellulaires plus volumineuses, comme tuméfiées. De nombreux foyers hémorrhagiques dissocient complètement les trabécules. Ils se rencontrent de préférence au voisinage de la veine sus-hépatique : à ce niveau, les capillaires intralobulaires sont d'une façon générale beaucoup plus volumineux. Ils ont un volume trois ou quatre fois supérieur à celui des travées hépatiques qui les séparent. Celles-ci sont comprimées, aplaties, considérablement diminuées au point de vue

de leurs dimensions et parfois même réduites à de simples linéaments. On trouve, dans l'intérieur des capillaires intralobulaires, de nombreux globules blancs. La veine sus-hépatique et les veines portes, intactes dans un assez grand nombre de préparations, présentent la plupart du temps les altérations suivantes : elles son très dilatées; leur paroi endothéliale est intacte, mais on observe, à leur pourtour, de nombreux leucocytes probablement sortis par diapédèse de la cavité vasculaire. Les canalicules biliaires ne présentent pas d'altérations appréciables.

A un fort grossissement (oc. 5 — obj. 8 et 1/12 imm. homog. Reichert), on peut étudier de plus près les transformations que subit, sous l'influence du refroidissement, la cellule hépatique. On trouve, à côté de régions saines, d'autres régions dans lesquelles les altérations cellulaires sont des plus marquées (ce sont les îlots que nous avons signalés plus haut). Dans ces points, la cellule hépatique est volumineuse; ses limites, diffuses; son noyau, très peu coloré. Le protoplasma, granuleux, semble s'être tassé vers le centre de la cellule; quelques prolongements irréguliers le rattachent encore à la périphérie. Il y a là en un mot une véritable rétraction protoplasmique périnucléaire. L'aspect général de ces lésions rappelle assez bien la coupe d'une éponge dont les mailles seraient extrêmement inégales.

Dans les régions que nous venons de décrire, les trabécules hépatiques ont conservé leur intégrité mais, à mesure qu'on approche de la veine sus-hépatique, on les voit s'amincir, s'aplatir. Les cellules qui les constituent sont manifestement comprimées; leur noyau est peu volumineux; leur protoplasma, régulièrement distribué dans la cavité cellulaire. Par places, ces trabécules hépatiques sont rompues, brisées, et la radiation trabéculaire, de ce fait détruite. On se trouve

alors au milieu des foyers hémorrhagiques interstitiels décrits plus haut.

A ce grossissement encore, nous pouvons vérifier l'existence d'une couronne de cellules rondes, au pourtour des veines portes et de la veine sus-hépatique.

En résumé, les lésions observées sont les suivantes :

1° Dilatation des veines portes et de la veine sus-hépatique ;

2° Dilatation des capillaires intralobulaires, marquée surtout au centre du lobule ;

3° Hémorrhagies interstitielles ;

4° Compression, aplatissement des cellules au voisinage de la veine centro-lobulaire ;

5° Rétraction protoplasmique, tuméfaction trouble, dégénérescence albumineuse de la cellule ;

6° Diapédèse, infiltration leucocytique péri-vasculaire.

Ces altérations du foie peuvent donc être résumées plus rapidement encore : congestion, nécrose de coagulation, dégénérescence albumineuse d'un très grand nombre d'éléments cellulaires.

Mais une lésion de la cellule hépatique ne va point sans entraîner d'importantes perturbations fonctionnelles du foie.

Le rôle physiologique de cet organe est, nous le savons, des plus considérables. A l'heure actuelle, nous lui connaissons quatre grandes fonctions : uréogénie, glycogénie, biligénie, arrêt des poisons.

Nous allons examiner quelles peuvent être les conséquences des troubles apportés à leur accomplissement.

La diminution du taux de l'urée dans l'urine est un des premiers phénomènes signalés dans le décours des affections qui s'accompagnent d'une altération de la cellule hépatique.

C'est ce que l'on observe dans la cirrhose atrophique, dans l'ictère grave, dans le cancer du foie (Frerichs, Lecorché) et dans un certain nombre de cas bien étudiés par M. le professeur agrégé Cassaët *(Surmenage hépatique)*. Or, chez tous nos animaux, nous l'avons déjà dit, le taux de l'urée est considérablement amoindri sous l'influence du refroidissement ; en effet, il n'a jamais dépassé 2 gr. 5 pour 1000.

On pourrait nous objecter que cette diminution n'est peut-être pas en rapport avec les lésions de la cellule hépatique mais directement sous la dépendance de l'hypérémie du foie. Cet argument ne tient pas devant les faits car, sous l'influence de la congestion de cet organe, l'urée est émise en plus grande quantité (Renault).

La perturbation de la fonction glycogénique peut aussi révéler cliniquement l'état de la cellule hépatique.

C'est sur ce principe qu'est basé le procédé d'investigation connu sous le nom de glycosurie alimentaire. Mais, à l'heure actuelle, après les recherches de Linossier et Roques, nous n'attachons plus une grande importance à cette méthode, aussi n'avons-nous pas cru devoir nous y arrêter.

D'après les physiologistes d'ailleurs, il nous est permis d'affirmer *a priori* que la glycogénie est troublée, si nous admettons qu'il y a parallélisme entre les différentes fonctions de la cellule hépatique: être renseigné sur l'une d'elles c'est être renseigné sur les autres.

La sécrétion de la bile n'est pas une simple filtration, dans le foie, de principes préexistant dans le sang. Les éléments qui la constituent résultent des oxydations intra-cellulaires des produits de la déglobulisation. Nous savons déjà que, sous l'influence du refroidissement, les hématies sont détruites en grandes quantités. C'est donc au moment où le foie devrait le mieux fonctionner qu'il succombe à sa tâche et

qu'il laisse s'accumuler dans l'organisme les produits si toxiques de la mort globulaire.

De plus, si, comme certains auteurs l'admettent, la bile joue un rôle antiseptique dans la digestion intestinale, la pullulation microbienne doit être singulièrement favorisée par sa suppression et, de ce fait, les fermentations intestinales augmentées.

De toutes les fonctions du foie, la plus importante est sans aucun doute la fonction antitoxique mise en lumière par Schiff, confirmée par Bouchard et son élève Roger. « Le foie, nous dit Roger, arrête la plupart des substances que lui amène la veine porte. Il en emmagasine quelques-unes : il en élimine d'autres. Il en est auxquelles il fait subir de profondes modifications. »

Substances minérales, alcaloïdes, poisons putrides et produits toxiques des fermentations intestinales, entraînés par les ramuscules portes, se trouvent en présence de la barrière hépatique : celle-ci joue un rôle capital dans la protection de l'organisme. On sait, par exemple, que l'indol et le phénol, modifiés dans le foie, sont éliminés par l'urine, transformés en des produits beaucoup moins toxiques.

Il est facile de comprendre dès lors que si le fonctionnement de la cellule hépatique vient à être troublé, et il l'est dans le cas actuel, ce rôle protecteur n'existera plus ou sera bien affaibli. Il y aura donc insuffisance hépatique et les poisons resteront dans le sang pour passer ensuite dans l'urine. C'est ainsi que nous avons pu obtenir d'une façon constante et toujours très nette, comme nous l'avons déjà dit, la réaction de l'indican.

En résumé, si la cellule hépatique n'emprunte pas au sang toute une catégorie de déchets qu'elle doit distraire, si elle ne neutralise pas les fonctions digestives, si elle ne trans-

forme pas en urée les composés ammoniacaux trente à quarante fois plus nocifs que cette urée, si elle n'emmagasine pas « le glycogène ou ses générateurs qui semblent jouer un rôle dans la métamorphose des alcaloïdes » (Charrin), le danger sera imminent et l'auto-intoxication de l'organisme en sera la résultante.

Cette masse de principes nocifs va donc se précipiter vers l'émonctoire rénal qui, chacun le sait, est chargé de venir en aide au foie en état de meïopragie.

Les épithéliums des glomérules et des tubuli contorti subiront eux aussi l'action des substances toxiques : les lésions de la glomérulo-néphrite traduiront, au point de vue anatomo-pathologique l'état de souffrance du rein. Nous les avons en effet constatées, dans toutes nos expériences, simultanément avec les altérations du foie que nous avons précédemment décrites. Ce sont les lésions banales de la néphrite aiguë : nous croyons inutile de les donner en détail.

Tel est donc le rôle que peuvent jouer, dans la pathogénie de la néphrite *a frigore,* les poisons de l'organisme en général.

Parmi ces produits, les substances d'origine intestinale semblent devoir occuper le premier rang. Les fermentations du tube digestif sont, on le sait, sous la dépendance des microbes.

Depuis longtemps déjà, on s'était demandé si la néphrite aiguë *a frigore* ne rentrait point dans la grande classe des néphrites bactériennes ? Le refroidissement n'agirait qu'à titre de cause prédisposante et permettrait l'exode des micro-organismes à travers la paroi intestinale. Ces microbes, entraînés par le torrent circulatoire, seraient susceptibles de s'arrêter dans les capillaires des parenchymes sous forme d'embolies bactériennes ou de passer à travers les éléments

excréteurs des émonctoires en les intoxiquant (Bouchard, Conheim, Vignerot).

« La forte pression sanguine au niveau des artérioles rénales, le ralentissement du cours du sang au niveau du glomérule sont autant de causes prédisposantes à l'accumulation des bactéries à ce niveau. » (Vignerot).

« On conçoit, dit M. Bouchard, que les microbes puissent s'arrêter dans les vaisseaux du rein, s'y accumuler et modifier l'état anatomique des cellules soit par ischémie, soit par congestion collatérale, soit enfin par traumatisme direct et, dans ce dernier cas, les microbes apparaissent dans l'urine. »

Dans le cours de nos recherches, nous avons voulu savoir si la vaso-dilatation intestinale, qui semble favoriser la résorption des produits de fermentation, ne favorisait pas aussi le passage des microbes. Bouchard en effet a démontré que le sang, stérile à l'état normal, s'infecte sous l'influence du refroidissement.

Partant de ce principe, nous avons entrepris de nouvelles expériences et nous avons systématiquement ensemencé le sang de nos animaux, avant et après le bain. 14 fois sur 16 nos résultats *après* ont été positifs, et *avant*, négatifs. Dans les 2 cas douteux, le bouillon *avant* s'est légèrement troublé après vingt-quatre heures de séjour à l'étuve, de sorte que, dans ces deux expériences, nous devons sans doute incriminer le manuel opératoire.

Nous avons cherché alors à agir sur ces micro-organismes et nous avons pratiqué l'antisepsie intestinale.

SÉRIE V

Expérience I

Le 22 février 1896, deux lapins sont mis en expérience.

A	B
P. 1.680 grammes. T. 37° 5. G. R. 5.487.000. G. B. 17.714. Ensemenc. du sang : négat. A reçu, à 6 h. 1/2, 10 centigr. de benzo-naphtol; à 7 h. 1/2, 5 centigr. ; à 8 h. 1/4, 5 centigr.	P. 1.465 gr. T. 36° 5. G. R. 5.983.000. G. B. 13.640. Ensemenc. du sang : négat.

Ces deux lapins sont plongés à 8 h. 1/2, pendant 20 minutes, dans un bain à 13°. Ils présentent des symptômes identiques à ceux que nous avons signalés dans les expériences de la Série III.

Après l'immersion :

A	B
T. 18°. G. R. 4.402.000. G. B. 15.500. Ensem. du sang : négat. Meurt à 10 heures.	T. 18° 2. G. R. 3.365.000. G. B. 13.151. Ensem. du sang : posit. Meurt à 9 h. 45.

Expérience II

Le 24 février 1896, deux autres lapins C, D sont mis en expérience.

C	D
P. 1.364 gr.	P. 1.428 gr.
T. 37° 6.	T. 37° 3.
G. R. 5.538.000.	G. R. 5.728.000.
G. B. 15.021.	G. B. 12.425.
Ensem. du sang : négat.	Ensem. du sang : négat.
L'antisepsie est pratiquée comme dans l'expérience précédente.	

Ces deux lapins, à 8 h. 1/2, sont plongés pendant 20 minutes dans un bain à 12°. Phénomènes habituels.

Après le bain :

C	D
T. 17° 6.	T. 17°.
G. R. 4.333.000.	G. R. 3.816.000.
G. B. 13.125.	G. B. 12.759.
Ensem. du sang : négat.	Ensem. du sang : posit.
Mort à 9 h. 50.	Mort à 9 h. 45.

Le coefficient toxique du premier lapin est inférieur de 4 c. c. à celui du second.

Nous ne pouvons pas tirer de ces faits des conclusions définitives mais cependant nous tenons à constater que : 1° la déglobulisation a toujours été moins active chez les

lapins soumis à l'action du benzo-naphtol ; 2° que, chez eux, la mort s'est produite un peu plus lentement ; 3° que, dans la seconde expérience, l'extrait des tissus du lapin témoin a été légèrement plus toxique que celui du lapin soumis à l'antisepsie ; et 4°, que l'ensemencement des animaux A et C n'a rien produit.

Quant aux microbes qui ont cultivé dans nos bouillons, le temps nous a manqué pour déterminer la variété à laquelle ils pouvaient bien appartenir. Le simple examen bactérioscopique nous a montré qu'il s'agissait :

a) De bacilles en bâtonnets courts qui présentent les caractères morphologiques du coli-bacille ;

b) De micrococci isolés ou agminés ;

c) De gros microcoques associés deux par deux sous forme de diplocoques.

On pourrait nous objecter que ces microbes proviennent d'infections dues au manuel opératoire. C'est pourquoi nous avons songé à les rechercher dans les coupes. Pour ce faire, nous avons traité nos préparations de foie et de rein par la méthode de Nicolle, à la fuschine.

Dans le foie, nous avons trouvé des microbes analogues à ceux de nos cultures : dans cet organe, ils se rencontrent plus particulièrement dans les capillaires intralobulaires et parfois même, en grand nombre, *dans les cellules hépatiques elles-mêmes*.

Dans le rein, nous les avons également retrouvés dans les glomérules de Malpighi, dans la capsule de Bowmann et *dans les éléments cellulaires* des tubuli contorti et des anses ascendantes de Henle.

Les préparations provenant du foie et du rein des animaux soumis à l'action du benzo-naphtol ne renferment point de micro-organismes. Ce fait, joint aux résultats négatifs de

l'ensemencement du sang de ces sujets, nous prouve que, sous l'influence de l'antisepsie intestinale, les microbes ne passent plus dans le torrent circulatoire. Il ne nous est pas permis d'être trop absolu : nos séries de coupes sont encore trop peu nombreuses. Nous croyons cependant que, si la migration bactérienne se produit, elle est très légère.

Remarquons donc que, dans la genèse des accidents dus au refroidissement, le rôle des microbes eux-mêmes n'est probablement pas très considérable : les animaux chez lesquels nous avons pratiqué l'antisepsie, meurent pour ainsi dire en même temps que les animaux témoins.

Les conclusions qui ressortent de ce long chapitre peuvent être résumées de la façon suivante : sous l'influence du refroidissement, le coefficient toxique de l'extrait des tissus est augmenté, les hématies se détruisent en grand nombre, la cellule hépatique est altérée au même titre que la cellule rénale, les microbes passent dans le sang. Par suite de la lésion hépatique, les produits des fermentations intestinales et de la déglobulisation, les toxines ne sont plus arrêtés.

Nous ajouterons que le froid paralyse les phagocytes.

De tous ces faits résulte une auto-intoxication générale dont la néphrite *a frigore* n'est qu'une des manifestations.

Le rôle des gaz intestinaux doit être considéré comme à peu près insignifiant.

Nous nous sommes demandé comment on pouvait interpréter les accidents, analogues à ceux du refroidissement, que l'on observe après le vernissage et après une électrisation intense et prolongée ?

Selon nous, ces causes produiraient, par irritation cutanée,

des phénomènes de vaso-dilatation réflexe permettant, au même titre que le refroidissement, le passage des microbes et des produits de fermentation. Nous avons, en effet, ensemencé dans des milieux liquides le sang d'animaux soumis au vernissage et à l'électrisation. Nos cultures sont restées constamment stériles avant l'opération tandis que, après, les résultats étaient positifs.

Les frictions ne nous ont donné que des résultats négatifs. Nous savons du reste que, sous leur influence, les vaisseaux périphériques se dilatent et que par suite, si l'on admet l'équilibre réflexe, les vaisseaux centraux se resserrent, phénomènes directement opposés à ceux que l'on observe sous l'action du froid.

A la suite du vernissage, que nous avons pratiqué dans trois cas, nous avons observé une déglobulisation de 1.200.000 à 1.755.000 hématies, à une température ambiante de 8 à 10°, et les lapins sont morts présentant tous les symptômes signalés après les bains froids. Un autre lapin, verni et placé dans un appartement à 14° environ, n'a fourni, au début, qu'une déglobulisation légère et n'est mort que longtemps après les autres.

Ceci nous permet de supposer que les accidents consécutifs au vernissage sont bien dus à l'action du froid.

CHAPITRE VII

Causes prédisposantes de la néphrite a frigore

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié les causes qui, d'après nous, déterminent la néphrite *a frigore*. On pourrait nous demander pourquoi dès lors cette affection ne s'observe pas chez tous les individus qui, dans des conditions identiques, se sont trouvés soumis à l'action du refroidissement ?

Certains auteurs et Vignerot, en particulier, sont arrivés à conclure qu'il n'existait pas de néphrite *a frigore* primitive et que les localisations du processus morbide sur le rein se faisaient toujours en vertu d'une lésion antérieure de cet organe.

La néphrite aiguë *a frigore* existe chez les lapins : les nombreuses constatations histologiques que nous avons faites nous permettent de l'affirmer.

En est-il de même chez l'homme ?

La chose est possible et nous ne voyons pas pourquoi un individu sain, soumis pendant un certain temps, à une pluie glaciale et pénétrante, ou à un bain très froid, ne présenterait pas les mêmes altérations rénales que nos animaux.

Nous croyons cependant que, dans la grande majorité des cas, certaines conditions particulières favorisent l'action des causes énumérées dans le ChapitreVI. Tantôt c'est la cellule hépatique qui, lésée depuis longtemps, est dans l'impossibilité d'arrêter ou de modifier les nombreux poisons que lui apporte le sang ; tantôt ce sont les produits de fermentation qui, plus abondants du fait d'une lésion intestinale, passent en grande quantité dans le torrent circulatoire ; tantôt c'est le rein qui, déjà en état de meïopragie fonctionnelle, n'est pas en mesure d'accomplir un surcroît de travail. Ces lésions ne sont point, d'ailleurs, les seules qui puissent être incriminées ; une lésion nerveuse, par exemple, peut suffire pour faire d'un organe un *locus minoris resistentiæ* (Cl. Bernard).

Pour établir ces faits, nous avons recherché, dans la littérature médicale, des observations de néphrite *a frigore*. Le plus souvent, comme nous le présumions, nous avons relevé, dans les antécédents personnels des malades, l'existence d'une affection susceptible de s'accompagner de localisations rénales, hépatiques ou intestinales.

Rayer, en Angleterre, remarque le rôle attribuable à l'alcool dans la pathogénie de la néphrite aiguë *a frigore* : « C'est après un refroidissement plus ou moins prolongé que ces individus (les alcooliques) se plaignent des premiers symptômes de l'affection rénale. »

Laveran exprime la même opinion. Dans le cours de nos études, nous avons eu nous-même l'occasion de recueillir un certain nombre d'observations de néphrite *a frigore* : dans deux cas, on trouvait, dans l'histoire du malade, l'existence d'une scarlatine ; dans un cas, il était atteint de tuberculose pulmonaire ; dans un autre cas, un érysipèle antérieur pouvait être incriminé.

M. le docteur Carrière a bien voulu nous fournir six obser-

vations analogues, provenant du service de M. le professeur Pitres, observations dans lesquelles on rencontrait, dans les anamnestiques, la tuberculose, la scarlatine, la typhoïde et le rhumatisme.

Nous voyons donc que notre hypothèse n'a rien d'illégitime. L'examen sérieux et attentif des sujets viendra peut-être la confirmer.

Malgré tout, on n'a pas le droit, croyons-nous, de nier l'existence de la néphrite aiguë *a frigore* comme entité morbide. Dans tous les exemples que nous venons de citer, c'est au froid seul qu'est imputable l'éclosion des accidents observés, mais il se peut, en outre, que, dans d'autres cas, la maladie soit exclusivement due à un refroidissement.

CONCLUSIONS

Nous pouvons tirer de ce travail les conclusions suivantes :

1° La néphrite aiguë *a frigore* existe chez l'homme et chez les animaux.

2° La théorie nerveuse est incapable à elle seule d'expliquer la pathogénie de cette affection.

Il est probable que la vaso-dilatation centrale qui se produit, sous l'influence de l'excitation cutanée, exagère la résorption des substances intestinales : l'indicanurie devient très manifeste.

3° L'abaissement de la température centrale peut nuire au fonctionnement des émonctoires et peut-être contribuer à l'altération de leurs éléments cellulaires.

4° Les accidents produits par le refroidissement sont assimilables à ceux des intoxications : la clinique, l'anatomie pathologique et l'expérimentation nous le prouvent.

5° L'extrait des tissus d'un animal soumis à l'action du froid a un coefficient toxique supérieur à celui que l'on obtient en employant les tissus d'un animal sain. Il s'agit donc bien d'une intoxication.

6° Cette intoxication n'est pas due à la rétention sudorale ;

7° Elle peut être attribuée, en partie, à une exagération des phénomènes de la désassimilation.

8° Les hématies sont détruites en grand nombre sous l'influence du refroidissement : les produits de cette destruction, extrêmement toxiques, jouent probablement un rôle important dans la genèse des accidents observés.

9° La résorption des gaz intestinaux ne semble pas avoir une action bien notable dans la pathogénie de la néphrite aiguë *a frigore* : celle des fermentations intestinales, tout au contraire, doit être sérieusement prise en considération.

10° La cellule hépatique est constamment atteinte dans le refroidissement : ses fonctions sont profondément troublées. Elle ne protège plus l'organisme.

11° Le froid favorise le passage des microbes et de leurs toxines dans le torrent circulatoire.

12° Dans la majeure partie des cas, l'éclosion de la néphrite aiguë *a frigore* est sous la dépendance d'une meïopragie fonctionnelle, — le plus souvent du foie, du rein ou de l'intestin.

Bordeaux, le 13 mars 1896.

Vu, bon à imprimer.
Le Président de la Thèse :
A. PITRES.

Vu : *Le Doyen,*
A. PITRES.

Vu et permis d'imprimer.
Le Recteur :
A. COUAT.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

BERNARD (Claude). — *Leçons sur la Prop. Phys. des liq. de l'organ*, 1859, t. II, p. 177.

BILLROTH. — *Eléments de Pathol. Chirurgic. générale* (traduction française, 1868, p. 311).

BOIX. — Thèse de Paris 1894.

BOUCHARD. — *Leçons sur les Auto-intoxications dans les maladies*. Paris 1887.

— *Traité de Pathologie générale*, t. I. 1895.

BRIGHT. — *Reports of medical cases selected with a view of illustrating the sympt. a cur. of diseases by a refer. to morbid. anatomy*. London 1827.

BROUSSAIS. — *Histoire des Phlegmasies*, t. II, 1808.

BROWN-SÉQUARD et THOLOZAN. — Recherches expérimentales des effets du froid sur l'homme (*Journal de physiologie de Brown-Séquard*, 1858, p. 497 et suiv).

BUSCHWALD et LITTEN. — *Uber die Struktur veranderüngen der niere nach unterbindung ihren vene*, 1876.

CAPITAN. — Recherches expérimentales sur les Albuminuries transitoires (Th. Paris 83).

CASSAET et MONGOUR. — Le surmenage hépatique (*Archives cliniques de Bordeaux*, 1894.

CHARRIN. — *Poisons de l'organisme* (Collection Léauté).

CORNIL. — Des différentes espèces de néphrites (Thèse d'agrégation, Paris 1869).

DESGENETTES. — Disc. de la Faculté de médecine (nov. 1814).

EDENHUIZEN. — *Zeitschrift f. ration. medic.*, XVII S. 35.

FEINBERG — *Beitrag zur chronischen gewerblichen Queck-silberinintoxication*, 1878.

FOURCAULT. — *Comptes rendus*, 1837.

FRERICHS. — *Die Brightische nierenkrankeit*, 1851.

GAUCHER. — Pathogénie des néphrites (Th. d'agrégation, Paris 1886).

— Recherches expérimentales sur la Pathogénie des néphrites par auto-intoxication (*Revue de médecine* 1888).

GERMONT. — Contribution à l'étude expérimentale des néphrites (Th. Paris 1883).

GOODFELLOW. — *Lectures on the diseases of the Kidney generaly Known as « Bright's diseases » and dropsy*, 1861.

HALLOPEAU. — *Pathologie générale*, 1890.

HANOT. — Congrès de médecine interne, Bordeaux 1895.

HIPPOCRATIS. — *Aphorismi*, Sect. III, Aphoris I.

JACCOUD. — *Traité de Pathologie interne*, 1870-71.

KEMHADJIAN MIHRAN. — Albuminurie consécutive aux excitations cutanées (Th. Paris 1882).

KIANICINE. — Causes de la mort à la suite de brûlures étendues de la peau (*Archives de médecine expérimentale*, 1894).

LABADIE-LAGRAVE. — *Gazette médicale de Paris*, 1881.

LANDOIS. — *Traité de physiologie humaine*, 1893.

LARREY. — *Mém. de Chir. militaire*, III, 1817.

LAVERAN. — *Diction. Encyclopédique de Dechambre.*

LECORCHÉ et TALAMON. — *Etudes médicales*, 1881.

LÉPINE. — *Notes additionnelles au Traité de Bartels*, p. 596.

LÉVI. — Delle alterazioni prodotte nel rene dal cloruro di sodio ; ricerche sperimentali. (*Spérimentale* XLIX. 3) 1895.

NAUNYN. — *Zum standpunkt der lehre von Schutz-impfungen*, 1839.

PETER. — *Leçons de Clinique Médicale*, t. I, 1873.

POUCHET. — Expériences sur la Congélation (*Journal d'anatomie de Robin* et *Gazette médicale de Paris*) 1865.

RAYER. — *Traité des maladies des reins*, 1840.

RENAULT. — Thèse de Paris 1893.

RICHET. — *Travaux du Laboratoire*, t. III, 1895.

ROGER. — Th. de Paris (Action du foie sur les poisons), 1887.

SEMMOLA. — *Die pathogenen Bedingungen der albuminurie neue Klinische und Experimentale Studien,* 1888.

SHRIMPTON. — *Rec mém. méd. militaire,* 1846.

SPIESS. — *Pathol. physiologie,* von G.-A. Spiess, 1859.

STRAUS I. — *Nouveau Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie Pratiques.* Art. SUEUR.

SYDENHAM (Thom.). — *Praxis medica experimentalis,* Lipsiœ, 1695. Sectio Sexta, cap. I.

TODD. — *Clinical lectures on certain diseases of the urinary organ,* 1857.

VALENTIN. — *Archiv. f. ph. heilk,* 1858, p. 433.

VALISSANT. — Contribution à l'Etude de la néphrite *a frigore.* Th. de Paris, 82.

VERSTRAETEN. — *Du froid comme cause de maladie.* Bruxelles, 1873.

VIGNEROT. — Contribution à l'Etude des néphrites. Considérations Etiologiques. Th de Paris 90.

VIRCHOW. — *Handbuch der Pathologie.* Bd. 3, 1860.

WEISGERBER et PERLS. — *Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmak.* Bd. 6, 1876.

ZEISSL. — *Hdb. der spec. pathol. u. therap, von Virchow* III. Bd. I, 1860.

Bordeaux. — Imp. du Midi, P. CASSIGNOL, 91, rue Porte-Dijeaux.